



UNIVERSIDADE DE LISBOA

Faculdade de Medicina Veterinária

DIMETILARGININA SIMÉTRICA COMO BIOMARCADOR PARA DIAGNÓSTICO PRECOCE
DE DOENÇA RENAL CRÓNICA EM GATOS

Jessica Ferreira Alexandre

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Doutora Maria Constança Matias
Ferreira Pomba

Doutora Maria Manuela Grave
Rodeia Espada Niza

Doutor Jorge Manuel de Jesus
Correia

ORIENTADOR

Dr. Pedro Manuel de Pina
Bragança Parreira

CO-ORIENTADOR

Doutora Maria Manuela Grave
Rodeia Espada Niza

2018

LISBOA



UNIVERSIDADE DE LISBOA

Faculdade de Medicina Veterinária

DIMETILARGININA SIMÉTRICA COMO BIOMARCADOR PARA DIAGNÓSTICO PRECOCE
DE DOENÇA RENAL CRÓNICA EM GATOS

Jessica Ferreira Alexandre

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Doutora Maria Constança Matias
Ferreira Pomba

Doutora Maria Manuela Grave
Rodeia Espada Niza

Doutor Jorge Manuel de Jesus
Correia

ORIENTADOR

Dr. Pedro Manuel de Pina
Bragança Parreira

CO-ORIENTADOR

Dra. Maria Manuela Grave
Rodeia Espada Niza

2018

LISBOA

Agradecimentos

Agradeço em primeiro lugar aos meus pais por todo o esforço e sacrifício que permitiram o concretizar do sonho de uma vida. Os valores e a educação transmitidos são os pilares que me guiam diariamente e que fazem de mim quem sou.

Agradeço à Professora Doutora Manuela Grave Rodeia Espada Niza pela oportunidade concedida de realizar o estágio curricular na “Azevet” sob sua orientação, enriquecido por todo o profissionalismo, acolhimento, compreensão e partilha de conhecimentos. Por ter acreditado em mim e nas minhas capacidades, o meu mais sincero obrigado.

Agradeço a toda a equipa da “Azevet” que me acolheu e com os quais tive a oportunidade de crescer pessoal e profissionalmente. Em especial à Dra. Sílvia Spínola, pela rápida capacidade de resolução de problemas, por ter sempre uma palavra amiga quando tudo parecia mais escuro, pela transmissão de conhecimentos e pelo acompanhamento e apoio diário, nunca esquecendo o brio e excelência em tudo o que fazemos. Ao Dr. Rodrigo Niza pela boa disposição, incentivo, compreensão e encorajamento na busca de conhecimento. Consigo aprendi que podemos ser sempre melhores. Ao Dr. Pedro Parreira pela boa disposição, pelo estímulo constante, e pelas extensas sessões de esclarecimento das muitas dúvidas que surgiram durante o estágio. À Sandra Almeida, para além de agradecer a alegria que transmite durante as 24 horas do dia, e todo o apoio dado durante o estágio, ganhei também uma amiga para a vida. Obrigada por tudo. À Joana Carvalho, agradeço a amizade, apoio e a capacidade de dar as palavras certas nas alturas certas. Guardo no coração os bons momentos passados com cada um.

Agradeço à Sofia, a minha companheira de estágio, de curso e de casa. Os cinco anos passados juntas com momentos de alegria, aflição, desespero e diversão são só o início de uma amizade construída para durar uma vida.

Agradeço à Inês Muchacha, à Ana, à Mónica e à Rita por me terem recebido na “casa nova” de braços abertos, pela vossa amizade, apoio e animação, que tornaram esta jornada bem mais fácil.

Agradeço aos meus amigos “não-vets” e ao meu namorado, por estarem sempre comigo, por acreditarem em mim, por serem a minha escapatória para o mundo real e pelo apoio incondicional que me deram, tanto nos momentos mais difíceis como nos melhores da vida.

E por último agradeço ao meu Tim, ao Bentley, à Faneca e a todos os outros companheiros de 4 patas que entraram na minha vida e que despoletaram o nascer do sonho da medicina veterinária, acabando por ser a melhor escolha da minha vida.

Dimetilarginina Simétrica como Biomarcador para Diagnóstico Precoce de Doença Renal Crônica em Gatos

Resumo

A doença renal crônica (DRC) é uma afeção de grande importância, sobretudo em animais geriátricos, sendo caracterizada pelo seu caráter irreversível, progressivo e insidioso. Um diagnóstico precoce é não só o principal objetivo, como um dos maiores desafios clínicos.

A dimetilarginina simétrica (SDMA) é uma molécula que pode ser utilizada como biomarcador de função renal devido à elevada correlação entre a sua concentração sanguínea e a taxa de filtração glomerular (TFG). Tem como vantagens em relação aos marcadores de função renal mais utilizados na clínica, nomeadamente a creatinina e a densidade urinária, a sua elevada sensibilidade e especificidade, o fato de não sofrer influência de fatores extra-renais e a precocidade com que deteta diminuições na TFG, pelo que constitui um excelente método para o diagnóstico da DRC numa fase inicial.

O principal objetivo foi determinar a validade do uso da SDMA como biomarcador renal para o diagnóstico precoce de DRC em gatos, e, comparação com o diagnóstico obtido com recurso ao doseamento de creatinina plasmática e densidade urinária específica. Os animais com os valores de SDMA acima do intervalo de referência seriam intervencionados de acordo com o algoritmo da IDEXX para investigação, controlo e monitorização da doença. Foram avaliados 5 animais, nenhum dos quais apresentou uma concentração de SDMA acima do intervalo de referência.

Nos últimos anos a DRC apresenta uma prevalência crescente na população felina, e por isso é imprescindível investir em estudos clínicos no sentido de diagnosticar precocemente a doença, permitindo a instituição de medidas preventivas, de tratamento e de monitorização que possam retardar a progressão da doença, melhorando a qualidade de vida destes pacientes.

Palavras-Chave: Doença Renal Crônica, Dimetilarginina Simétrica, Diagnóstico, Gatos

Symmetric Dimethylarginine as a Renal Biomarker for Early Diagnosis of Chronic Kidney Disease in Cats

Abstract

Chronic kidney disease (CKD) is an illness of great significance mainly in geriatric cats, characterized for being irreversible, progressive and insidious. Its early diagnosis is not only the primary goal, but also one of the most challenging clinical tasks.

Symmetrical dimethylarginine (SDMA) is a molecule that can be used as a renal function biomarker due to the correlation between its blood concentration and glomerular filtration rate (GFR). It has advantages in relation to the most commonly used renal function markers in veterinary medicine, creatinine and urinary gravity, those being its high sensitivity and specificity, the fact that it is not influenced by extra-renal factors and the precocity with which it detects decreases in GFR, thus being an excellent early indicator of CKD.

The main objective was to determine the validity of the use of SDMA as a renal biomarker for the early diagnosis of CKD in cats, and the comparison with the diagnosis obtained using the measurement of plasma creatinine and of urine specific gravity. In animals with SDMA results above the reference interval the IDEXX algorithm to investigate, manage and monitor the disease would be followed. 5 animals were assessed, none of which presented a SDMA concentration above the reference interval.

In the past years, CKD has a growing prevalence in the feline population, and therefore it is essential to invest in clinical studies aimed at the disease early diagnosis, allowing the establishment of preventive measures, treatment and monitoring that can slow the progression of the disease, improving the quality of life of these patients.

Key words: Chronic Kidney Disease, Symmetric Dimethylarginine, Diagnosis, Cats

Índice Geral

| | |
|--|----|
| I. DOENÇA RENAL CRÓNICA FELINA..... | 1 |
| 1. Anatomia e fisiologia renal | 1 |
| 1.1. Filtração glomerular | 3 |
| 1.2. Regulação da TFG | 4 |
| 1.3. Reabsorção de solutos e equilíbrio hídrico | 4 |
| 1.4. Equilíbrio ácido-base | 6 |
| 2. Doença renal crónica | 6 |
| 2.1. Conceitos | 6 |
| 2.2. Epidemiologia | 7 |
| 2.3. Etiologia | 8 |
| 2.4. Fisiopatologia | 9 |
| 2.4.1. Complicações sistémicas associadas à DRC | 12 |
| 2.4.1.1. Anemia | 12 |
| 2.4.1.2. Complicações gastrointestinais | 12 |
| 2.4.1.3. Hiperparatiroidismo renal secundário | 12 |
| 2.4.1.4. Acidose metabólica | 14 |
| 2.4.1.5. Hipertiroidismo | 14 |
| 2.5. Diagnóstico | 14 |
| 2.5.1. Anamnese e exame físico | 15 |
| 2.5.2. Análises sanguíneas | 15 |
| 2.5.2.1. Creatinina | 16 |
| 2.5.2.2. Ureia | 17 |
| 2.5.2.3. Sódio, potássio e fósforo | 17 |
| 2.5.2.4. Albumina | 18 |
| 2.5.3. Urinálise | 18 |
| 2.5.4. Novos biomarcadores | 20 |
| 2.5.5. Diagnóstico imagiológico | 21 |
| 2.5.6. Biópsia renal | 22 |
| 2.6. Estadiamento | 22 |
| 2.6.1. Estadiamento baseado no doseamento da creatinina plasmática | 23 |
| 2.6.2. Sub-estadiamento baseado na proteinúria | 23 |
| 2.6.3. Sub-estadiamento baseado na pressão arterial sistémica | 24 |
| 2.7. Dimetilarginina simétrica | 25 |
| 2.7.1. SDMA como biomarcador renal | 26 |
| 2.7.2. Intervalo de referência | 27 |
| 2.7.3. Diagnóstico e estadiamento com SDMA | 28 |
| 2.8. Tratamento | 29 |

| | | |
|---------|--|----|
| 2.8.1. | Desidratação | 29 |
| 2.8.2. | Manejo dietético | 30 |
| 2.8.3. | Inapetência, náusea e vômito..... | 32 |
| 2.8.4. | Infeções do trato urinário..... | 34 |
| 2.8.5. | Hipertensão..... | 35 |
| 2.8.6. | Proteinúria..... | 36 |
| 2.8.7. | Hiperfosfatemia e hiperparatireoidismo renal secundário | 37 |
| 2.8.8. | Hipocaliemia | 37 |
| 2.8.9. | Acidose metabólica | 38 |
| 2.8.10. | Anemia..... | 38 |
| 2.8.11. | Diálise | 39 |
| 2.8.12. | Transplante renal | 40 |
| 2.8.13. | Recomendações de tratamento da IRIS..... | 40 |
| 2.9. | Prognóstico | 41 |
| II. | ESTUDO: DIAGNÓSTICO PRECOCE DE DRC COM RECURSO À SDMA..... | 43 |
| 1. | Introdução | 43 |
| 2. | Objetivos | 43 |
| 3. | Material e métodos..... | 43 |
| 4. | Resultados | 44 |
| 5. | Discussão | 46 |
| III. | CONCLUSÃO | 48 |
| IV. | BIBLIOGRAFIA..... | 49 |
| V. | ANEXOS..... | 55 |
| 1. | Algoritmos de classificação da DRC propostos pela IRIS (Adaptados de IRIS, 2015)..... | 55 |
| 1.1 | Algoritmo para o estadiamento da DRC em Gatos..... | 55 |
| 1.2 | Algoritmo para sub-estadiar através da medição da proteinúria | 56 |
| 1.3 | Algoritmo para sub-estadiar através da medição da pressão arterial sistêmica (risco de lesão nos órgãos alvo por hipertensão)..... | 57 |
| 2. | Algoritmo da IDEXX para utilização do teste SDMA® (Adaptado de IDEXX Laboratories, 2017) | 58 |

Índice de Figuras

| | |
|--|----|
| Figura 1 - Anatomia renal (Adaptado de https://www.ebmconsult.com) | 1 |
| Figura 2 - Relação entre a TFG e a concentração plasmática de creatinina (Adaptado de Heiene & Lefebvre, 2007) | 16 |
| Figura 3 - Índice de cordição corporal felina (Adaptado de http://obesidade.royalcanin.pt/) | 44 |

Índice de Tabelas

| | |
|---|----|
| Tabela 1- Estadiamento da DRC baseado nas concentrações plasmáticas de creatinina e respectivos marcadores de doença renal (Adaptado de IRIS, 2015) | 23 |
| Tabela 2- Sub-estadiamento da DRC baseado na proteinúria (Adaptado de IRIS, 2015) | 23 |
| Tabela 3- Sub-estadiamento da DRC baseado na pressão arterial sistólica e no risco de lesão nos órgãos alvo (Adaptado de IRIS, 2015) | 25 |
| Tabela 4- Recomendações de tratamento da IRIS para a DRC (Adaptado de Grauer, 2017) | 40 |
| Tabela 5- Resultados dos parâmetros avaliados no estudo | 46 |

Índice de abreviaturas e de símbolos

ADH – Hormona antidiurética ou vasopressina

ADMA – Dimetilarginina assimétrica

ADN – Ácido desoxirribonucleico

Ca²⁺ - Ião cálcio

Cl⁻ - Ião cloro

CO₂ – Dióxido de carbono

dL - Decilitro

DRC – Doença renal crónica

DUE – Densidade urinária específica

FGF23 - Fator de crescimento de fibroblastos – 23

FIV – Vírus da imunodeficiência felina

g – Grama

H⁺ - Ião hidrogénio

H₂ – Hidrogénio

h - Hora

Hct – Hematócrito

IECA – Inibidor da enzima conversora de angiotensina

IM – Intramuscular

IRIS – *International renal interest society*

IV – Por via endovenosa

K⁺ - Ião potássio

kg – Quilograma

L – Litro

LC-MS - Cromatografia líquida com espectrómetro de massa

mEq - Miliequivalente

Mg²⁺ - Ião magnésio

mg - Miligramas

min- Minutos

mL – Mililitro

mm – Milímetro

mmHg - Milímetros de mercúrio

mmol - Milimole

mRNA - Ácido ribonucleico mensageiro

Na⁺ - Ião sódio

NaCl – Cloreto de sódio

nm – Nanómetro

NO – Óxido nítrico

P – Fósforo
PO – Por via oral (*per os*)
PTH – Hormona paratiroide
PU/PD – Poliúria/ Polidipsia
r - Coeficiente de correlação linear
RM – Ressonância magnética
SC - Subcutâneo
SDMA – Dimetilarginina simétrica
SRAA – Sistema renina-angiotensina-aldosterona
TC – Tomografia computadorizada
TFG – Taxa de filtração glomerular
TSA - Teste de sensibilidade aos antibióticos
µg – Micrograma
UI – Unidades internacionais
UPC – Rácio proteína/creatinina urinário

I. DOENÇA RENAL CRÔNICA FELINA

1. Anatomia e fisiologia renal

Os rins dos felinos são órgãos que apresentam uma coloração que varia entre vermelho brilhante e vermelho amarelado, com uma aparência semelhante à de um feijão, espessos e com uma superfície dorsal ligeiramente aplanada. As suas dimensões variam entre 38 e 44mm de comprimento, 27 e 31mm de largura e 20 a 25mm de espessura, e o seu peso combinado poderá ser de 15 a 30g.

Estão localizados no espaço retroperitoneal no abdômen cranial, encontrando-se o rim direito ventral às apófises transversas da primeira à quarta vértebra lombar, e o esquerdo ventral às apófises transversas da segunda à quinta vértebra lombar (Ellenport, 1986).

Cada rim é constituído por um córtex, que envolve a medula, que por sua vez envolve o seio renal – que contém gordura, vasos e nervos – e a pélvis renal. A zona da medula mais próxima do seio renal que se projeta na pélvis é denominada papila renal (Seiler,

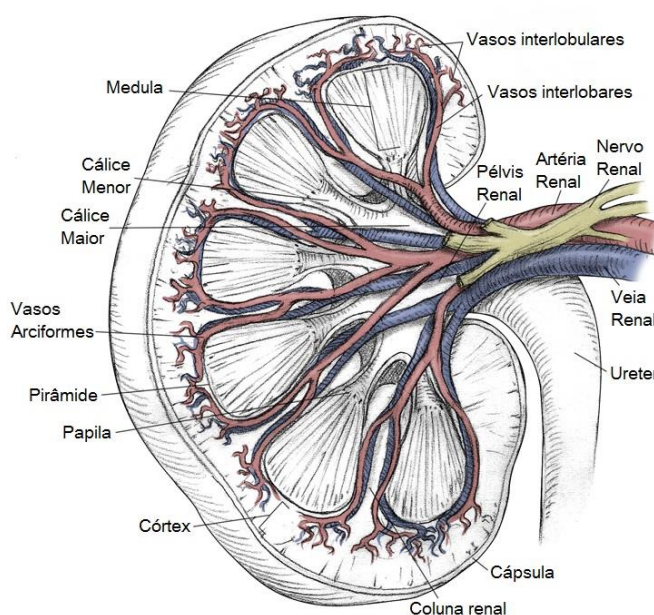


Figura 1 - Anatomia renal (Adaptado de <https://www.ebmconsult.com>)

2013). A medula apresenta um arranjo com diversas estruturas de formato piramidal (as pirâmides medulares), que associadas ao córtex, constituem um lobo renal (Dyce, Sack & Wensing, 2010). A pélvis recebe urina proveniente dos ductos renais, a partir de onde segue via ureter até à bexiga. A depressão na face medial do rim é chamada de hilo, e é onde se pode encontrar a artéria e veia renal, o ureter, vasos linfáticos e nervos (Seiler, 2013).

A unidade funcional do rim é o nefrónio, e no gato cada rim é constituído por aproximadamente 200 000 (Brown, 2011; Junqueira & Carneiro, 2004). Cada nefrónio tem início numa expansão cega que é invaginada por um grupo de capilares conhecido como glomérulo. O glomérulo e o seu revestimento epitelial formam o corpúsculo renal (Dyce et al., 2010). O glomérulo é envolto pela cápsula de Bowman, que é revestida por uma camada única de epitélio. O espaço entre o glomérulo e a cápsula de Bowman é conhecido como espaço de Bowman (Verlander, 2008).

O restante nefrônio forma um longo tubo onde podemos identificar vários segmentos sucessivos. Em primeiro lugar encontra-se o tubo contornado proximal, muito tortuoso, e localizado próximo ao corpúsculo do qual se origina. Essa porção torna-se gradualmente reta e entra num dos estreitos raios que penetram do córtex para a medula. O tubo então forma uma longa ansa, a ansa de Henle, na medula. A primeira parte da ansa, o ramo descendente, é relativamente estreita e corre pela medula até se aproximar da papila onde inverte a sua direção, seguindo-se o ramo ascendente, geralmente mais espesso (embora a alteração de calibre não coincida obrigatoriamente com a mudança de direção), continuando até retomar o raio medular. Saindo do raio medular, o tubo forma uma segunda porção contornada, o tubo contornado distal, que também está localizada próximo ao corpúsculo de origem. Segue-se uma curta secção juncional para a união a um tubo coletor no interior do raio medular. Cada tubo coletor que serve a vários nefrônios segue pela medula antes de se abrir num tubo maior, o ducto papilar, próximo ao ápice. Vários grupos de ductos papilares confluem na pélvis renal (Dyce et al., 2010).

O rim recebe sangue pela artéria renal, que antes de penetrar no órgão, divide-se em dois ramos. Ainda no hilo, esses ramos dão origem às artérias interlobares que se localizam entre as pirâmides renais. Na altura da junção córtico-medular (base das pirâmides), as artérias interlobares formam as arciformes, que acompanham a cápsula do órgão, percorrendo o limite entre a medular e a cortical. Das artérias arciformes partem as interlobulares, de curso perpendicular à capsula do rim. Estas situam-se entre os raios medulares que, com a cortical adjacente, formam os lóbulos renais. A partir das artérias interlobulares originam-se as arteríolas aferentes dos glomérulos que levam sangue para os capilares glomerulares. Destes capilares, o sangue passa para as arteríolas eferentes, que se ramificam novamente para formar a rede capilar peritubular, responsável pela nutrição e oxigenação da cortical, e pela remoção dos metabolitos. As arteríolas eferentes dos glomérulos situados próximo da medular (glomérulos justamedulares) formam também vasos longos e retilíneos que se dirigem no sentido da medular, onde invertem a sua direção e retomam para a cortical. Essas alças capilares constituem os vasos retos. O sangue dos vasos retos, já filtrado pelos glomérulos, fornece nutrientes e oxigénio à medular do rim.

Os capilares da parte superficial da cortical reúnem-se para formar as veias estreladas, que depois se unem às interlobulares e vão formar as veias arciformes, que dão origem às veias interlobares. As veias interlobares convergem para formar a veia renal, pela qual o sangue sai do rim (Junqueira & Carneiro, 2004).

O rim possui diversos papéis na manutenção da homeostase. Nos mamíferos, ambos os rins recebem aproximadamente 25% do débito cardíaco, sendo da sua responsabilidade filtrar o sangue, excretando os dejetos metabólicos e retendo as substâncias filtradas necessárias ao organismo como proteínas de baixo peso molecular, água e eletrólitos. Os rins respondem a

alterações hídricas, eletrolíticas e ácido-básicas, alterando especificamente a taxa de reabsorção ou secreção destas substâncias. Também produzem hormonas que regulam a pressão arterial sistêmica e a produção de eritrócitos (Verlander, 2008).

1.1. Filtração glomerular

A principal função renal é a filtração do sangue. Esta ocorre no glomérulo, pelo que toma o nome de filtração glomerular. Os componentes celulares e proteínas de peso molecular médio a elevado são retidos na vasculatura, enquanto é expelido um fluido idêntico ao plasma em termos de composição hídrica e eletrolítica, denominado filtrado glomerular.

A taxa de filtração glomerular (TFG) é considerada um parâmetro de função renal e é utilizada na prática clínica. É expressa em mililitros de filtrado glomerular formados por minuto por quilograma de peso corporal (mL/min/kg) (Verlander, 2008).

A formação do filtrado depende de um gradiente de pressão denominado pressão de filtração, que força os líquidos a passar do capilar glomerular para o lúmen da cápsula de Bowman. A pressão de filtração resulta do somatório das forças que impulsionam o fluido do capilar glomerular para o lúmen da cápsula de Bowman e das que atuam em sentido inverso. As forças que favorecem a filtração são a pressão hidrostática nos capilares, e as que se opõem são a pressão oncótica nos capilares glomerulares e a pressão hidrostática no espaço de Bowman (Seeley, Stephens & Tate, 2003). A principal força responsável pela TFG, a pressão hidrostática capilar, é controlada pela resistência sanguínea nas arteríolas aferentes e eferentes, fato importante na fisiopatologia de diversas afeções renais (Brown, 2011).

As características estruturais e químicas da parede dos capilares glomerulares, para além de determinarem a permeabilidade hidráulica da barreira de filtração, estabelecem a permeabilidade seletiva. Esta é responsável pelas diferenças na taxa de filtração dos componentes séricos. Normalmente, todos os componentes celulares e proteínas plasmáticas do tamanho de moléculas de albumina ou maiores são retidos, enquanto a água e os solutos são espontaneamente filtrados. Em geral, as substâncias com tamanho maior ou igual a 4nm não são filtradas, enquanto as menores ou iguais a 2nm são filtradas sem restrição.

A carga elétrica também interfere na filtração dos componentes sanguíneos, sendo a forma catiónica de diversas substâncias filtrada com maior facilidade do que a forma aniónica. Estas diferenças são causadas por uma barreira seletiva a cargas na parede dos capilares glomerulares, criada por resíduos de glicoproteínas carregados negativamente, incorporados na membrana basal glomerular e revestindo as células endoteliais e epiteliais. Estas cargas negativas fixas repelem as proteínas plasmáticas carregadas negativamente e, consequentemente, reduzem a sua passagem através da barreira de filtração. O formato e a deformabilidade das moléculas também são fatores a ter em conta (Verlander, 2008).

1.2. Regulação da TFG

A TFG usualmente mantém-se dentro da variação fisiológica, apesar das alterações sistêmicas a que os rins se encontram sujeitos. Os principais fatores envolvidos na capacidade de resposta renal são a pressão arterial sistêmica e o fluxo sanguíneo renal, mas também o controle intrínseco do fluxo renal, da pressão capilar e do coeficiente de ultrafiltração (Verlander, 2008).

Os principais mecanismos de regulação da pressão arterial sistêmica são a natriurese e o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) (Syme, 2011). O SRAA é uma cascata de hormonas desencadeada pela renina com efeitos sistêmicos (Otte & Spier, 2009). A renina é produzida por células presentes na arteríola aferente, e a sua libertação é estimulada pela redução na pressão de perfusão renal, que por sua vez catalisa a transformação do angiotensinogénio produzido pelo fígado em angiotensina I. A angiotensina I é convertida em angiotensina II, uma forma mais ativa, pela enzima conversora de angiotensina, processo que ocorre nos pulmões, rins e outros órgãos. A angiotensina II é um potente vasoconstritor, que consequentemente aumenta a pressão arterial sistêmica e a pressão de perfusão renal. A angiotensina II ativa diretamente a captação de sódio tanto no tubo proximal como no ducto coletor, o que estimula a libertação de aldosterona pela glândula adrenal e de hormona antidiurética (ADH) pela hipófise. Enquanto a aldosterona provoca um aumento na reabsorção de sódio e água no ducto coletor, a ADH estimula a reabsorção de ureia e água. Em suma, esta ação conjunta leva ao aumento do volume intravascular e naturalmente a melhoria da perfusão renal. A manutenção da pressão renal e dos valores da TFG dentro dos limites fisiológicos é assegurada por um mecanismo de retroalimentação negativa que regula o SRAA, em que a elevação dos valores de angiotensina II e a melhoria da perfusão renal levam a uma supressão da libertação de renina (Verlander, 2008).

1.3. Reabsorção de solutos e equilíbrio hídrico

Para manter a homeostasia é essencial a reabsorção tubular da maior parte do filtrado glomerular, rico em água e eletrólitos, evitando a sua excreção na urina (Brown, 2011).

Ao longo dos diferentes segmentos do tubo renal a taxa de reabsorção e secreção de substâncias filtradas varia, sendo que, regra geral, o tubo proximal é o segmento em que mais se reabsorve, atingindo os 65% de filtrado reabsorvido (Colville & Bassert, 2016). A glicose, os aminoácidos, o fosfato, o sulfato, o bicarbonato (HCO_3^-), o sódio, o cloro, o potássio e o cálcio são exemplos de substâncias reabsorvidas no tubo proximal, assim como os peptídeos e as proteínas de baixo peso molecular presentes no filtrado glomerular.

O tubo proximal secreta vários iões orgânicos no fluido tubular, incluindo resíduos endógenos (sais biliares, urato, creatinina, prostaglandinas, entre outros) e medicamentosos (como a

penicilina G, trimetoprim) e toxinas (paraquat), que por estarem ligados a proteínas no plasma são pouco filtrados no glomérulo (Verlander, 2008).

A porção seguinte, a ansa de Henle tem um papel importante na reabsorção de água (Brown, 2011).

Os segmentos do tubo distal, que incluem o ramo ascendente da ansa de Henle e o tubo contornado distal, reabsorvem Na^+ , K^+ e Cl^- e os catiões Ca^{2+} e Mg^{2+} , atingindo os 90% de reabsorção dos sais filtrados no momento em que o fluido tubular chega ao tubo coletor. Tanto o ramo ascendente espesso como o tubo contornado distal são impermeáveis à água, dando resultado a um fluido tubular hipotônico e permitindo que o rim excrete a água excedente sem sais, impedindo a hipotonicidade plasmática (Verlander, 2008).

As respostas homeostáticas específicas destes segmentos são controladas maioritariamente por diversas hormonas, como a aldosterona, a angiotensina II, a ADH, a endotelina, o péptido natriurético atrial, a paratormona, a calcitonina e a vitamina D. A libertação de aldosterona é despoletada pela hipotensão sistémica, e atua no ducto coletor, aumentando a reabsorção de Na^+ , consequentemente elevando a reabsorção de água. A hipercalcémia também estimula a libertação de aldosterona, que por sua vez reduz os níveis séricos de K^+ , mas possui pouco efeito na sua excreção renal. Com uma estimulação continuada é possível conseguir um aumento da sua excreção (Verlander, 2008). A angiotensina II para além de aumentar o transporte de sódio indiretamente pela libertação de aldosterona, aumenta diretamente a reabsorção de sódio, atuando no tubo proximal, no ramo ascendente espesso da ansa de Henle e no ducto coletor (Brown, 2011). A ADH que é libertada quando existe um aumento da osmolaridade do sangue ou pela diminuição da pressão arterial, aumenta a permeabilidade das membranas plasmáticas dos tubos distais e dos tubos coletores à água, aumentando a concentração urinária por passagem da água do lúmen do nefrónio para o líquido intersticial (Seeley, Stephens & Tate, 2003). A endotelina é produzida nos rins, e atua aumentando a excreção renal de NaCl e de água. O péptido natriurético atrial é produzido nos átrios cardíacos e aumenta a excreção de Na^+ nos tubos distais e no tubo coletor indiretamente por inibir a libertação de aldosterona e a ação da ADH. A libertação de hormona paratiroide (PTH) é estimulada pela hipocalcémia. Por sua vez a PTH atua nos ossos, nos intestinos e nos rins, promovendo a elevação do nível plasmático de Ca^{2+} . Os rins elevam o nível plasmático de Ca^{2+} através do aumento da absorção no ramo ascendente espesso, no tubo contornado distal e no ducto coletor (Verlander, 2008). A calcitonina reduz a concentração sérica de Ca^{2+} em grande parte por deposição nos ossos (Colville & Bassert, 2016). Atua no ramo ascendente espesso, no tubo contornado distal e no tubo coletor, e embora doses farmacológicas possam aumentar a excreção renal de Ca^{2+} , as doses fisiológicas reduzem. A vitamina D atua no tubo contornado distal e no tubo coletor, aumentando a reabsorção de Ca^{2+} , e também de fosfato (Verlander, 2008).

Os rins desenvolveram um importante sistema para a manutenção do equilíbrio hídrico, onde possibilitam a excreção de urina concentrada ou diluída conforme a circunstância o justifique. Os 3 principais componentes desse sistema são a formação de um interstício medular hipertônico que permite a excreção da urina concentrada; a diluição do fluido tubular pelo ramo ascendente espesso e pelo tubo contornado distal, permitindo a excreção de uma urina diluída; e a variabilidade na permeabilidade à água do tubo coletor influenciada pela ADH, determinando a concentração final da urina (Verlander, 2008).

1.4. Equilíbrio ácido-base

O pH normal do sangue arterial de um gato varia entre 7,36 e 7,44 (o pH do sangue venoso varia entre 7,28 e 7,41), sendo que para um funcionamento celular normal é necessário a manutenção destes valores (Willard & Tvedten, 2012). O organismo possui três sistemas que possibilitam a manutenção da homeostasia ácido-base: os tampões intra e extracelulares (como a hemoglobina, outras proteínas, o fosfato, o HCO_3^- e o carbonato dos ossos), os pulmões (aumentam a taxa de remoção de CO_2) e os rins. Os dois primeiros corrigem rapidamente o pH sanguíneo, enquanto o último controla o pH mais lentamente excretando o excesso de ião hidrogénio (H^+). Para a manutenção da homeostasia ácido-base é necessário ter em conta que para o funcionamento normal do organismo existe uma produção constante de H^+ como subproduto do metabolismo, e que por isso, o principal objetivo será a excreção de ácido, apesar de por vezes ser também necessário a excreção de base (Verlander, 2008).

Os rins possuem a capacidade de eliminar o excesso de ácido ou base necessário para manter o pH em valores fisiológicos. O HCO_3^- filtrado é quase todo absorvido no tubo contornado proximal e no ramo ascendente espesso da ansa de Henle, para além do que é utilizado como tampão que posteriormente é regenerado no nefrónio (Monnig, 2013).

O H^+ excedente é excretado no tubo proximal e no ducto coletor, sendo que a formação e a excreção renais de amónia (NH_4^+) são o método mais importante de eliminação de ácido (Verlander, 2008).

2. Doença renal crónica

2.1. Conceitos

Ao longo do tempo diversos termos têm sido utilizados para descrever a função renal diminuída, confundindo veterinários e proprietários devido à falta de consenso na definição e utilização dos mesmos (Grauer, 2017). Doença renal, insuficiência renal e falência renal são muitas vezes utilizados incorretamente como sinónimos.

Doença renal pode ser definida como a presença de alterações a nível funcional e estrutural, independente da causa, num ou em ambos os rins, não qualificando o grau de função renal (Polzin, Osborne & Ross, 2005). As alterações podem manifestar-se nos glomérulos, tubos,

interstício ou vasculatura renal (Grauer, 2010). Algumas lesões podem surgir a nível morfológico, apesar de, na maioria das vezes, numa fase inicial limitarem-se ao nível bioquímico ou molecular (Lees, 2004). Perante uma agressão renal os nefrónios não afetados sofrem uma hipertrofia compensatória tentando manter a homeostasia. A falência renal ocorre quando o rim não consegue executar as suas principais funções fisiológicas (eliminação de metabolitos, equilíbrio hídrico e homeostasia eletrolítica e ácido-básica), e consiste numa disfunção orgânica e não numa entidade patológica (Polzin et al., 2005). Grauer (2015) associa a falência renal a uma azotémia renal persistente devida à incapacidade dos rins concentrarem a urina e ocorrendo quando 75% ou mais dos nefrónios não se encontram funcionais. À semelhança da falência renal, o termo insuficiência renal implica a existência de disfunção renal, embora menos grave (Polzin et al., 2005). O termo “azotémia” refere-se ao aumento de ureia, creatinina e outros metabolitos nitrogenados não-proteicos no sangue (Grauer, 2010). O aumento destes metabolitos pode não estar diretamente relacionado com doença renal, e por isso não se deve utilizar o termo como sinónimo de doença renal e sim pesquisar outras causas para esse aumento. “Urémia” define a presença de constituintes da urina no sangue em quantidades anormais, maioritariamente subsequente a doença renal, podendo também ser precipitado por causas pré ou pós-renais. Quando existe sintomatologia clínica resultante de doença renal ocorre a chamada síndrome urémica (Polzin et al., 2005).

A “IRIS” (*International Renal Interest Society*) foi fundada para auxiliar os clínicos no diagnóstico, compreensão e tratamento adequado da doença renal, com recurso aos mais recentes avanços científicos, em cães e gatos (Grauer, 2017). Um sistema de estadiamento foi criado por esta sociedade de modo a uniformizar os termos e facilitar a sua aplicação na clínica. Este sistema é baseado no já existente em medicina humana, e bem como no homem o termo aceite é Doença Renal Crónica (DRC) ao invés de falência ou insuficiência renal (Elliott & Watson, 2009).

A DRC é caracterizada por uma agressão renal que se prolonga por um período de pelo menos 3 meses, com ou sem diminuição da TFG, ou pela diminuição de pelo menos 50% da TFG durante pelo menos 3 meses, o que a torna irreversível. Utilizam-se 3 meses como critério de referência para o diagnóstico de DRC tendo em conta que a hipertrofia compensatória renal e a melhoria da função podem acontecer durante no máximo de 3 meses, após uma perda aguda de nefrónios (Polzin et al., 2005).

2.2. Epidemiologia

Estima-se que a DRC afete 1 a 3% dos gatos, sendo que esta percentagem sobe para mais de 30 a 40% dos animais quando nos referimos a gatos geriátricos (mais de 10 anos) (Brown, 2013b; Grauer, 2017; Sparkes et al., 2016). Num estudo realizado por Marino, Lascelles, Vaden, Gruen e Marks (2014), a prevalência em gatos com mais de 15 anos é cerca de 80%

(Marino et al., 2014). Animais com menos de 3 anos também podem ser diagnosticados com a doença, associada com doenças congénitas (Brown, 2013b; Francey & Schweighauser, 2008). É possível verificar que em gatos geriátricos, a DRC é a maior causa de morbilidade e mortalidade (Francey & Schweighauser, 2008; Grauer, 2017).

Acredita-se que sexo dos pacientes não influencia a prevalência de DRC, uma vez que machos e fêmeas são igualmente afetados. No entanto, verificou-se que os primeiros sinais clínicos da doença surgem mais cedo nos machos (del Palacio, 2010).

A raça poderá ser um fator de risco para o desenvolvimento da doença, por exemplo Maine Coon, Abissínio, Siamês, Azul Russo, Persa, Ragdoll e Birmanês são raças predispostas, apesar da evidência científica atual que fundamenta essa predisposição ser bastante baixa (White, Norris, Baral, Malik, 2016; Jepson, 2016).

2.3. Etiologia

No decurso da DRC existe uma fase inicial que precede uma fase progressiva da doença, isto é, uma lesão renal primária que desencadeia a perda de nefrónios, eventualmente atingindo um número suficiente para auto-perpetuar a lesão (Brown, Elliott, Schmiedt & Brown, 2016).

Devido à interdependência dos componentes vasculares e tubulares do nefrónio, o desfecho das agressões a esses componentes é sempre o mesmo, substituição por tecido fibroso, e, portanto, a determinação da etiologia da DRC felina é dificultada. Ainda assim, existe uma variedade de doenças renais primárias associadas ao desenvolvimento de DRC em gatos (Brown et al., 2016; Grauer, 2010; Grauer, 2015):

- Amiloidose
- Glomerulonefrite
- Neoplasia
- Nefro e ureterolitíase
- Rins poliquísticos
- Pielonefrite
- Doença tubulointerstitial
- Displasia renal

Podemos associar o desenvolver da doença também a outros fatores tais como sequelas de lesões renais agudas, exposição a fármacos nefrotóxicos (aminoglicosídeos, sulfonamidas, polimixina B, anfotericina e quimioterápicos), isquémia renal, infeções do trato urinário, obstruções do trato urinário distal, diabetes, hipercalcémia, hipertensão sistémica primária, dietas inadequadas, e doenças infecciosas como a peritonite infecciosa felina, o vírus da imunodeficiência felina (FIV), e o vírus da leucemia felina (Brown et al., 2016; Chew, DiBartola & Schenck, 2011; Del Palacio, 2010; Grauer, 2010).

Uma causa potencial que tem vindo a ser investigada é a vacinação. Para o fabrico de vacinas, os vírus (herpes vírus-1, calicivírus e vírus da panleucopénia) são inicialmente replicados numa linha de células derivadas de células epiteliais dos tubos renais felinos, as células

Crandell-Rees. É impossível a remoção de todos os componentes antigénicos dessas células durante o processo de fabrico e purificação vacinal, existindo assim exposição antigénica aquando da vacinação, o que estimula a produção de anticorpos que poder-se-ão ligar a proteínas renais e iniciar uma resposta inflamatória (Jepson, 2016).

Apesar de ser tentador especular que será identificada uma causa primária única, previamente desconhecida, como etiologia infecciosa ou genética, o mais provável é que a combinação de fatores intrínsecos, ambientais, e/ou um conjunto de agressões renais agudas intermitentes sejam os responsáveis pelo desenvolvimento da DRC (Brown et al., 2016; Jepson, 2016). Após o início da doença, o período de desenvolvimento é imprevisível, podendo os animais apresentar uma função renal estável durante longos períodos, até que ocorra a descompensação (Reynolds & Lefebvre, 2013).

2.4. Fisiopatologia

Os rins são responsáveis pela homeostase do organismo, pelo que a DRC afeta muitos sistémicas orgânicos, estando associada a alterações metabólicas e afetando o bem-estar geral (Bartges, 2012).

No rim, uma lesão perpetuada induz uma resposta inflamatória irreversível, com infiltração de células inflamatórias, que por sua vez funcionam como base para a fibrogénese renal (Reynolds & Lefebvre, 2013). A principal alteração é a perda de nefrónios e a consequente diminuição da TFG (Grauer, 2010). Consequentemente, ocorre uma resposta hemoadaptativa que resulta em hipertrofia, hipertensão e hiperfiltração glomerular (Jepson, 2016). A glomeruloesclerose e a proteinúria são duas das sequelas mais frequentes, uma vez que a resposta hemoadaptativa desencadeia uma desregulação do fluxo sanguíneo renal, com dilatação das arteríolas aferentes, e um estado de hiperfiltração glomerular. Este promove a lesão das paredes dos capilares glomerulares, aumentando a filtração de proteínas plasmáticas, o que culmina na deterioração glomerular e tubulointersticial. O efeito desta resposta é o aumento ou manutenção da TFG individual dos nefrónios não afetados, numa tentativa de manter uma função renal adequada (Grauer, 2015). Contudo, apesar de benéficas numa fase precoce, essas alterações na TFG individual acabam por ser prejudiciais por atingir um ponto em que se perpetua a perda de nefrónios, tornando a progressão da doença num ciclo vicioso (Jepson, 2016; Reynolds & Lefebvre, 2013).

O SRAA é um dos principais envolvidos no desenvolvimento da DRC (Jepson, 2016; Reynolds & Lefebvre, 2013). Este sistema é um importante modulador da pressão sanguínea e do equilíbrio hídrico, conseguido através da homeostase da água e do sódio, assim como sendo parte integral da hemodinâmica renal e filtração glomerular (Jepson, 2016). A angiotensina II, particularmente, tem sido destacada como um importante mediador da DRC. Atua como um forte vasoconstritor, contribuindo para a hipertensão e hiperfiltração glomerular, controlando

a permeabilidade na filtração glomerular, e, por conseguinte, potenciando a lesão renal não só através da hipertensão glomerular continuada que culmina em glomeruloesclerose, como também por promover a proteinúria, que por si só é prejudicial para o rim. A angiotensina II tem também efeitos fibroproliferativos e inflamatórios diretos, assim como, através da vasoconstrição, reduz a oxigenação renal, o que resulta em hipóxia e desenvolvimento de fibrose renal mediadas por stress oxidativo (Jepson, 2016). A aldosterona, através de diversos mecanismos patológicos, pode também contribuir para o desenvolvimento da DRC (Reynolds & Lefebvre, 2013). A sua principal ação contributiva é a hipertensão sistémica, causada pela retenção de sódio e água, que por sua vez contribui para a hipertensão intraglomerular. Existe também ação a nível celular: recetores para aldosterona nos tubos contornados distais e no glomérulo, que medeiam a fibrogénese e a esclerose localmente, favorecendo a proteinúria, bem como um estímulo dos fatores responsáveis pela inflamação e produção de tecido conjuntivo fibroso (Hostetter & Ibrahim, 2003).

A hipertensão sistémica surge muitas vezes associada a DRC, apesar de ser impossível determinar se desencadeia o surgimento da doença ou se é uma das suas consequências (Syme, 2011). A evidência científica de que a hipertensão sistémica contribui para o desenvolvimento ou progressão de DRC não é clara (Jespson, 2016), no entanto, pensa-se que a patogénese em gatos com DRC é multifatorial, e inclui uma excreção de sódio deficiente, ativação do SRAA, estímulo do sistema nervoso simpático, alterações estruturais arteriais, disfunção endotelial e stress oxidativo (Reynolds & Lefebvre, 2013).

Um dos principais problemas da hipertensão sistémica é a lesão causada nos tecidos quando esta se mantém no tempo, sendo geralmente denominadas de lesões dos órgãos alvo, sendo os mais afetados o rim, os olhos, o cérebro e o coração (Brown et al., 2007). No rim, a lesão dos órgãos alvo manifesta-se como um aceleração da diminuição da função renal, mortalidade, aumento das crises urémicas e/ou aumento da proteinúria (Brown, 2013a). As lesões histopatológicas mais frequentemente encontradas nos rins de gatos hipertensos são aterosclerose hiperplásica, glomeruloesclerose e atrofia tubular (Jepson, 2016). Nos olhos as alterações provocadas por hipertensão sistémica podem ser vistas em aproximadamente 50% dos gatos hipertensos, mas as prevalências são muito variáveis, e os estudos (Sansom, Rogers & Wood, 2004; Carter, Irving, Bridges & Jones, 2014) sugerem que as alterações retinais podem surgir a pressões tão baixas quanto 160 mmHg (Brown et al., 2007; Taylor et al., 2017). A retina e a coróide têm fornecimento sanguíneo independente uma da outra, e ambas podem sofrer lesões quando ocorre um aumento da pressão arterial sistémica, lesões essas visíveis no fundo do olho com o auxílio de um oftalmoscópio (Taylor et al., 2017). O descolamento de retina é a lesão mais frequente, mas pode-se também encontrar hemorragia, edema, degeneração e tortuosidade dos vasos da retina, assim como, papiledema, hemorragia vítrea, hifema e glaucoma secundário (Brown et al., 2007). Os animais com lesões

provocadas por hipertensão sistêmica grave surgem muitas vezes à consulta com cegueira e midríase bilateral, sendo estas maioritariamente irreversíveis (Taylor et al., 2017). No cérebro ocorre encefalopatia hipertensiva, observada quando a pressão sanguínea é elevada e se mantém o suficiente até ultrapassar a capacidade de regulação da vasculatura cerebral (Taylor et al., 2017). Em gatos, é mais provável de ocorrer quando existe um aumento repentino, e/ou a pressão arterial sistêmica ultrapassa os 180mmHg (Brown et al., 2007). O edema cerebral e a aterosclerose são achados frequentes na necropsia destes animais. Os sinais clínicos manifestados são diversos, incluindo desorientação, convulsões, ataxia, alterações comportamentais e perturbações vestibulares, pelo que a confirmação de que se devem à pressão arterial é difícil e conseguida por vezes só com diagnóstico imagiológico avançado, ou com melhoras após o tratamento anti-hipertensivo (Taylor et al., 2017). Por fim, no coração a principal alteração é uma hipertrofia do ventrículo esquerdo, e a manifestação à auscultação de murmúrios sistólicos, sons de galope e arritmias. Por vezes complicações graves como falência cardíaca ou rotura de aorta surgem em gatos afetados (Brown et al., 2007; Taylor et al., 2017).

A hipóxia também é conhecida como sendo um mecanismo contribuidor para o desenvolvimento e progressão da DRC. No início, a alteração da estrutura glomerular pode limitar a distribuição de sangue, e, por conseguinte, de oxigénio pelo tecido renal. Assim como as alterações hemoadaptativas desencadeadas pelo SRAA, e a inflamação e fibrose tubulointersticial que impede a correta passagem das moléculas de oxigénio da vasculatura para os tecidos. A anemia, que surge numa fase mais tardia, implica também uma menor distribuição de oxigénio. Por outro lado, a hipóxia favorece a formação de tecido conjuntivo fibroso, contribuindo também para a progressão da doença (Jepson, 2016).

O stress oxidativo renal ocorre quando existe um desequilíbrio entre a produção de radicais livres e a disponibilidade de antioxidantes. Os radicais livres são moléculas reativas que podem causar lesões no ADN, lípidos, proteínas, e carboidratos, resultando numa deterioração estrutural e funcional, que culmina em inflamação e fibrose. O stress oxidativo ocorre na DRC quando há hiperfiltração nos nefrónios não danificados, ou seja, este estado de hiperatividade metabólica leva a um aumento da produção de radicais livres. Outros fatores que contribuem para a sua formação são a idade, a proteinúria, a ativação do SRAA, a hiperfosfatemia, inflamação, regiões de isquémia e hipóxia e a urémia (Jepson, 2016).

A nível histopatológico, os achados mais comuns são a degenerescência tubular, inflamação intersticial, glomeruloesclerose, fibrose e mineralização, comumente denominados por nefrite tubulointersticial, sendo que os achados mais graves são mais evidentes em estádios finais de DRC da IRIS (Jepson, 2016).

2.4.1. Complicações sistêmicas associadas à DRC

A diminuição da função renal resulta num aumento dos subprodutos do metabolismo, que de outra forma seriam eliminados através da excreção renal, assim como em perturbações hormonais, pois para além dos rins serem responsáveis por eliminar os subprodutos resultantes do metabolismo, são também responsáveis por catabolizar várias hormonas peptídicas. Nos pacientes com DRC essas alterações manifestam-se através de desequilíbrios no metabolismo de sódio e água, anemia, intolerância a carboidratos, distúrbios neurológicos, perturbações gastrointestinais, osteodistrofia, disfunção imunitária e acidose metabólica, que caracterizam a natureza multissistémica desta doença (Grauer, 2010; Grauer, 2015).

2.4.1.1. Anemia

A anemia normocítica, normocrômica, não regenerativa que surge em estádios finais da doença (Brown, 2013b), é proporcional à gravidade da doença renal. A principal causa do seu surgimento é a hipoplasia dos elementos eritroides na medula óssea secundária à produção inadequada de eritropoietina pelos rins. A diminuição do tempo de vida dos eritrócitos, substâncias inibitórias da eritropoiese no plasma, perda crónica de sangue no trato gastrointestinal, alterações nutricionais (ferro insuficiente), e fibrose da medula óssea poderão exacerbar a anemia nos pacientes com DRC (Roudebush et al., 2009).

2.4.1.2. Complicações gastrointestinais

As complicações gastrointestinais são sinais frequentes e evidentes da falência renal. O desenvolvimento de urémia pode surgir associado a anorexia, perda de peso, náusea e vômito (Polzin et al., 2005). O vômito e anorexia podem ser explicados por um estímulo dos quimiorrecetores no centro do vômito por parte das toxinas urémicas; uma diminuição do metabolismo e excreção de gastrina, causando maior secreção de ácido gástrico que contribui para o desenvolvimento de gastrite, ulceração e hemorragia gastrointestinal; e ainda irritação gastrointestinal secundária à urémia (Grauer, 2010; Polzin et al., 2005). Numa fase mais tardia da doença, a estomatite urémica pode manifestar-se através de úlceras orais, glossite, coloração acastanhada na superfície dorsal da língua, necrose da porção anterior da língua e hálito urémico. A diarreia pode ser um sinal de enterocolite urémica em gatos com urémia grave, mas é menos frequente que a obstipação, que se acredita ser uma manifestação de desidratação, mas pode também ocorrer como complicação da terapêutica com quelantes entéricos de fósforo (Polzin et al., 2005).

2.4.1.3. Hiperparatiroidismo renal secundário

O hiperparatiroidismo renal secundário é uma complicação comum da DRC em felídeos. A prevalência varia entre 84% em gatos com DRC avaliados pela primeira vez, 47% em gatos

cl clinicamente normais mas com evidência bioquímica de DRC e 100% em gatos em estádios terminais da doença renal. Em fases mais precoces, o hiperparatiroidismo parece ser uma resposta adaptativa e benéfica, na medida em que tenta corrigir a alteração da homeostase mineral induzida pela diminuição da excreção renal de fosfato. Todavia, uma exposição prolongada a concentrações elevadas da PTH tem também efeitos adversos (Polzin et al., 2005; Reynolds & Lefebvre, 2013).

A sua origem é multifatorial, ocorrendo em resposta à diminuição da função renal, retenção de fósforo, baixos níveis de calcitriol circulante, e resistência óssea à ação da PTH, contribuindo todos estes fatores para a diminuição da concentração sanguínea de cálcio ionizado (Polzin et al., 2005). A diminuição da função renal acompanhada pela diminuição da TFG resulta na diminuição da excreção de fósforo tendo como resultado a hiperfosfatemia, que por sua vez causa uma diminuição da concentração sérica de cálcio ionizado (Chew et al., 2011). Os valores de cálcio diminuídos estimulam a síntese e secreção de PTH nas glândulas paratiroides. A elevação de PTH ocorre também por diminuição dos valores de calcitriol, tanto por lesão dos tubos renais - local de síntese do calcitriol – como por inibição da enzima 1- α -hidroxilase responsável pela sua formação, causada pela hiperfosfatemia. O calcitriol é um dos responsáveis pela absorção intestinal de cálcio alimentar e pela reabsorção tubular de cálcio e fósforo, e por isso, tem um papel importante na manutenção dos valores fisiológicos de cálcio. Tem também um papel importante na inibição da síntese de PTH por inibição da transcrição de genes no núcleo das células das glândulas paratiroides. Com diminuição de calcitriol esta inibição não ocorre, e em combinação com a diminuição dos valores de cálcio ocorre o aumento consequente de PTH (Chew et al., 2011; Plotnick, 2007). Os valores baixos de calcitriol são responsáveis pela resistência óssea à ação da PTH, limitando a libertação óssea de cálcio e aumentando o limite a partir do qual a concentração de cálcio inibe a secreção de PTH (Polzin et al., 2005).

A PTH em humanos é uma das mais importantes toxinas urémicas, responsável pelo aumento do cálcio intracelular, neurotoxicidade, disfunção imunológica e exacerbação da anemia. Acredita-se que o mesmo ocorra em gatos com DRC (Korman & White, 2013). Os efeitos de concentrações elevadas desta hormona refletem-se nos rins, mas também noutros órgãos e tecidos. As consequências podem ser graves, e incluem a osteodistrofia, a supressão da medula óssea e a mineralização de tecidos moles. Pode ainda afetar o sistema nervoso central, causar intolerância aos carboidratos e diminuir a função cardíaca e muscular (Grauer, 2010; Polzin et al., 2005). A mineralização de tecidos moles ocorre predominantemente em tecidos previamente danificados, portanto, se ocorrer em tecido renal, o resultando será o declínio da função renal (Grauer, 2010).

2.4.1.4. Acidose metabólica

A acidose metabólica parece ser uma complicação frequente em gatos com DRC (Roudebush et al., 2009). Resulta principalmente da capacidade limitada do rim lesionado excretar H^+ , devido à amoniagénesse diminuída, diminuição da filtração de fosfatos e sulfatos, e incapacidade de secreção tubular renal máxima dos prótons. A diminuída reabsorção do bicarbonato filtrado por parte do rim lesado parece também contribuir para a acidose. Com a progressão da doença renal a excreção de H^+ é assegurada principalmente pela excreção aumentada de amônia pelos nefrônios saudáveis, perdida numa fase mais tardia promovendo o desenvolvimento da acidose (Polzin et al., 2005). A acidose no início da doença é tipicamente hiperclorêmica (*anion gap* normal) por consumo de bicarbonato e retenção de cloretos, mais tarde convertida em acidose com o *anion gap* aumentado por retenção de fósforo e ácidos orgânicos (Monnig, 2013; Polzin et al., 2005).

Existe um vasto leque de efeitos clínicos adversos associados a esta afeção, como anorexia, náusea, vômito, letargia, fraqueza muscular, perda de peso e subnutrição. A acidose mais grave está principalmente associada ao balanço negativo de cálcio e desmineralização óssea ou balanço negativo de potássio, que por sua vez pode promover hipocalémia, disfunção renal e depleção de taurina (Polzin et al., 2005).

2.4.1.5. Hipertiroidismo

O hipertiroidismo é uma afeção comum em gatos geriátricos, e por isso, diagnosticada frequentemente em associação com a DRC (Jepson, 2016). Para além de poder contribuir para a progressão da DRC, pode também mascarar a existência da doença devido ao aumento da TFG que ocorre em gatos com hipertiroidismo (Sparkes et al., 2016).

Os efeitos do hipertiroidismo na hemodinâmica renal incluem hipertrofia renal e aumento da TFG com um aumento da proteinúria. Ainda assim, a contribuição do hipertiroidismo para o desenvolvimento ou progressão da DRC é desconhecida. Uma explicação pode estar na proteinúria, prejudicial para o rim, presente em gatos com hipertiroidismo, consequência da hipertensão glomerular. Outra explicação pode estar nos valores elevados de PTH e do fator de crescimento de fibroblastos – 23 (FGF23) em gatos com hipertiroidismo, com alterações na homeostasia de cálcio e fósforo e a potencial mineralização de tecidos moles, incluindo os rins (Jepson, 2016).

Contudo, a evidência desta associação não é suficiente, uma vez que a maior parte dos gatos com DRC não apresentam hipertiroidismo concomitante (Brown et al., 2016).

2.5. Diagnóstico

A DRC desenvolve-se silenciosamente durante vários meses ou anos até que se torne sintomática, sendo invariavelmente irreversível e progressiva (Brown, 2013b). Na maior parte

dos casos, a abordagem ao diagnóstico do paciente com DRC é efetuada com o objetivo de caracterizar a causa primária da doença e/ou doenças concomitantes, determinar a estabilidade e a função renal, e assistir o paciente em doenças associadas com a função renal diminuída (Elliott & Watson, 2009; Grauer, 2015). O diagnóstico precoce possibilita uma intervenção a nível das causas subjacentes e complicações associadas, que por sua vez permite um tratamento mais adequado, resultando numa melhoria na sobrevida (Grauer, 2015; Relford et al., 2016).

Como a DRC afeta principalmente os animais geriátricos, segundo a *International Society of Feline Medicine*, estes pacientes devem ser avaliados a cada 6 meses pelo seu médico veterinário assistente, e anualmente devem ser realizadas análises sanguíneas (bioquímicas e hemograma) e urianálise de rotina (Sparkes et al., 2016). O diagnóstico de DRC é muitas vezes realizado durante essas avaliações gerais ou em animais que se apresentam à consulta com um ou vários sinais clínicos compatíveis com a doença (Elliott & Watson, 2009).

Na prática clínica para diagnosticar esta afeção são utilizados uma combinação de anamnese, eventuais sinais clínicos manifestados, exame físico exaustivo, análises sanguíneas e de urina, diagnóstico imagiológico, e em casos muito específicos, biópsia renal (Van Dogen & Heiene, 2013).

2.5.1. Anamnese e exame físico

Uma anamnese cuidada implica que o veterinário tenha em conta a epidemiologia da doença, e recolha o máximo de informação possível sobre o paciente: sexo, raça, idade, onde vive, se já teve alguma doença urinária ou cardíaca, assim como se já esteve exposto a fármacos nefrotóxicos ou se já necessitou de ser anestesiado (Del Palacio, 2010; Greene et al., 2014; Van Dongen & Heiene, 2013).

Os sinais clínicos sugestivos de DRC são altamente inespecíficos. A presença de letargia, prostração, anorexia, vômito, perda de peso, pelagem em mau estado, poliúria/polidipsia (PU/PD), e halitose são os mais frequentes. Ao exame físico é visível uma baixa condição corporal, o mau estado do pelo e a halitose, podendo também verificar-se desidratação, mucosas pálidas, doença periodontal, úlceras orais, “mandíbula de borracha”, fraturas patológicas, dor óssea e pressão arterial sistémica aumentada (Brown, 2015; Elliott & Watson, 2009; Grauer, 2015). Deve-se fazer palpação abdominal para aferir se existem alterações à palpação renal (pequenos e irregulares ou aumentados), a presença de edemas e se a bexiga se encontra repleta de urina (Van Dongen & Heiene, 2013).

2.5.2. Análises sanguíneas

As análises sanguíneas e de urina servem não só para diagnosticar a doença, como também para fazer o estadiamento do paciente, facilitando o tratamento e a possibilidade de dar um

prognóstico aos proprietários (Elliott & Watson, 2009). Para determinar a função renal, o “*gold standard*” é avaliar a filtração renal através da TFG, devido às suas variações serem diretamente proporcionais à função renal. Infelizmente, na prática clínica esses valores não são suficientemente práticos de determinar, pois requerem a administração de um marcador de filtração adequado e a recolha de diversas amostras de sangue e/ou urina, implicando assim muita manipulação do animal e tempo despendido, aumentando os custos inerentes, o que limita a sua utilização (Brown, 2015; Relford, Robertson & Clements, 2016). Apesar de ser considerado um parâmetro impreciso em relação à TFG, a creatinina plasmática é dos parâmetros mais utilizados na prática clínica (Elliott & Watson, 2009). Num caso em que se suspeite de DRC, regra geral determinam-se os valores de ureia e creatinina plasmática (Brown, 2013b).

2.5.2.1. Creatinina

A creatinina é um produto resultante do metabolismo muscular, produzido a um ritmo quase constante, que assim que atinge a corrente sanguínea é filtrada pelo glomérulo, não sendo reabsorvida nem eliminada significativamente pelos tubos renais, significando que a sua concentração sanguínea está principalmente relacionada com a função renal. Quando a função renal está reduzida ao ponto de se notar um aumento dos valores de creatinina, geralmente existe também um aumento dos valores de ureia. Existe uma relação curvilínea entre a TFG e a creatinina (Figura 2) que se

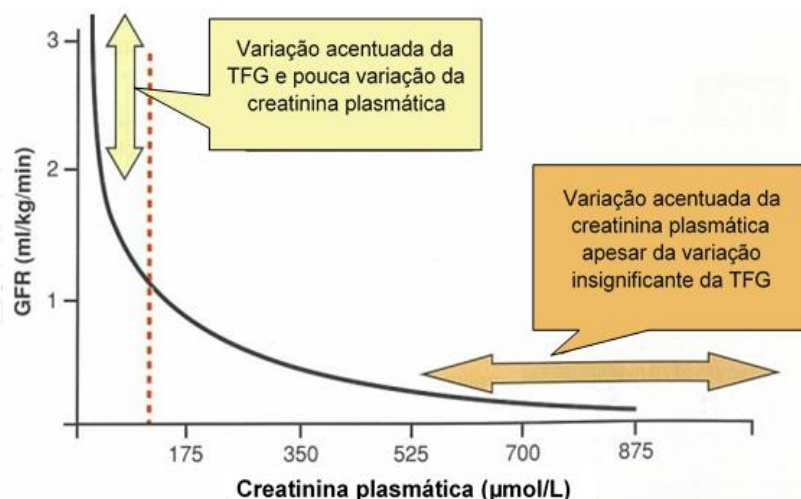


Figura 2 - Relação entre a TFG e a concentração plasmática de creatinina (Adaptado de Heiene & Lefebvre, 2007)

traduz numa variação insignificante da concentração de creatinina numa fase inicial da doença renal progressiva em que a TFG diminui rapidamente, e variações marcadas numa fase mais tardia, apesar de descidas modestas da TFG (Lefebvre, Watson & Heiene, 2015; Sparkes et al., 2016).

Pode haver um aumento da concentração de creatinina devido ao aumento de produção pela massa muscular elevada, por o animal se encontrar desidratado acima dos 5% e por um aumento da absorção intestinal de creatinina exógena. Estes fatores devem ser levados em linha de conta quando se faz o seu doseamento num animal doente, que muitas vezes se apresenta à consulta caquético e desidratado (Lefebvre et al., 2015).

É fundamental ter em conta que a azotémia pode dever-se a causas pré-renais, renais e pós-renais. A azotémia pré-renal pode resultar de qualquer causa de diminuição do fluxo sanguíneo renal, tal como hipovolémia (causada por exemplo por desidratação ou hipoadrenocorticismo), hipotensão (causada por anestesia ou cardiomiopatia) ou um trombo aórtico ou na arterial renal. Geralmente esta situação é resolúvel com a eliminação da causa subjacente - como por exemplo com recurso a fluidoterapia - pois o parênquima renal não terá sido afetado (Brown, 2013b; Grauer, 2010). A azotémia renal deve-se à perda ou lesão dos nefrónios, e apesar da dificuldade de diagnosticar e diferenciar de azotémia pré-renal, esta pode ser caracterizada por uma azotémia persistente associada a isostenúria ou hipostenúria, não responsiva a fluidoterapia (Grauer, 2010). A azotémia pós-renal desenvolve-se quando existe uma interrupção do fluxo urinário, seja por rotura de vias, seja por obstrução do fluxo. Uma vez restabelecido o fluxo, a azotémia resolver-se-á (Brown, 2013b).

2.5.2.2. Ureia

A ureia é utilizada para avaliar a função renal como parte de uma avaliação do estado geral do animal, principalmente os que apresentem vômito, perda de peso, anemia crónica não regenerativa, PU/PD, anúria/oligúria, infeções crónicas do trato urinário, proteinúria ou desidratação (Willard & Tvedten, 2012). É produzida a partir de derivados nitrogenados provenientes do metabolismo de aminoácidos, e eliminada pelos rins, retida na água do organismo ou metabolizada pelas bactérias do trato gastrointestinal em amónia posteriormente convertida em ureia no fígado (Polzin et al., 2005). A sua utilidade como indicador da TFG é inferior à utilidade da creatinina porque é influenciada por vários fatores não renais, como o aporte proteico, função hepática, fluxo urinário, hemorragia gastrointestinal, metabolismo proteico e determinados fármacos, e por isso os seus valores devem ser considerados, mas sempre tendo em conta as restantes informações clínicas (Brown, 2015; Polzin et al., 2005).

2.5.2.3. Sódio, potássio e fósforo

O papel dos rins no balanço eletrolítico e no equilíbrio hídrico também pode ser avaliado através do doseamento de sódio, potássio e fósforo. O sódio está dentro dos valores normais na maioria dos pacientes com DRC estável. Hipernatrémia pode ocorrer em animais desidratados ou quando a TFG reduzida leva a retenção de sódio. Deve-se ter em conta o aumento dos valores de sódio nos animais hipertensos.

Os valores de potássio podem estar diminuídos numa fase inicial devido à excreção renal e ao aporte diminuído, enquanto nos estádios finais estão aumentados caso exista oligúria/anúria ou uma componente pré-renal na doença. Na maioria dos animais com DRC a concentração de potássio é normal.

Por fim, o fósforo numa fase inicial da doença está dentro do intervalo normal devido ao efeito corretivo do hiperparatireoidismo renal secundário, e pode estar aumentado numa fase tardia associado à mineralização e fibrose renal, resultante da diminuição da excreção renal de fosfatos (Brown, 2013b; Chew et al., 2011; Grauer, 2010; Van Dongen & Heiene, 2013).

2.5.2.4. Albumina

A albumina plasmática espera-se baixa se houver proteinúria elevada, contudo, as proteínas totais podem estar normais ou até aumentadas se houver envolvimento de um fator infeccioso que cause o aumento das gamaglobulinas compensando a perda renal de albumina (Van Dongen & Heiene, 2013).

2.5.3. Urianálise

Em animais suspeitos ou predispostos a desenvolver a doença deve ser sempre feita uma análise de urina. É um método pouco dispendioso, simples e não invasivo de obter informação útil sobre o prognóstico e o tratamento do paciente. Determinar a densidade urinária específica (DUE) com o refratômetro, uma tira de urina, uma análise do sedimento urinário, dosear a proteinúria e uma cultura de urina providenciam mais informação útil que qualquer outro teste ao sistema urinário (Goldstein, 2005).

A DUE geralmente é utilizada para ajudar a avaliar o funcionamento renal determinando se a água está a ser retida ou eliminada para manter a homeostase. O refratômetro é o instrumento necessário para fazer a sua avaliação. Os valores normais em gatos podem variar entre 1.001 e >1.085, apesar dos valores em animais hidratados serem em média entre 1.035 e 1.060. A capacidade de concentrar a urina fica comprometida quando aproximadamente $\frac{2}{3}$ dos nefrônios deixam de estar funcionais, enquanto a azotémia só se manifesta com perda de $\frac{3}{4}$ dos nefrônios, isto dito, há que ter em conta que a DRC provoca a incapacidade de concentração de urina antes da incapacidade de excreção dos resíduos metabólicos se tornar evidente, e portanto, urina isostenúrica ou hipostenúrica poderá ser o primeiro sinal de lesão renal (Watson, Lefebvre & Elliott, 2015).

Em animais desidratados a DUE deve ser superior a 1.035 (hiperestenúria), se em simultâneo se verificar azotémia, muito possivelmente existe um componente pré-renal envolvido, ainda assim, valores de 1.040 ou 1.045 podem significar DRC se acompanhados de azotémia persistente. Valores de 1.008 a 1.012 (isostenúria), traduzem uma função renal deficitária na presença de desidratação, apesar de, na sua ausência poderem ser valores normais. Com DUE inferior a 1.008 (hipostenúria), os rins mantêm a sua função normal, compensando apenas um estado de sobrehidratação, ou como consequência de outra afeção sistémica tal como *diabetes insipidus*, polidipsia primária ou aumento da sensibilidade à ADH (provocada por pielonefrite, piómetra, hipercalcémia, hipocalémia, hiponatremia, insuficiência hepática e

policitemia). Uma hipostenúria em associação com azotemia e/ou desidratação indica a possibilidade de doença renal aguda ou crônica (Brown, 2013b; Goldstein, 2005; Watson et al., 2015).

Com a tira de urina é possível realizar diversas análises químicas semi-quantitativas em simultâneo, tais como o pH urinário, presença de proteína, glucose, corpos cetônicos, bilirrubina/urobilinogénio e sangue. Algumas tiras testam ainda para leucócitos, nitritos e DUE, mas não são válidos para animais, logo os resultados obtidos para esses parâmetros não devem ser tidos em conta (Whitbread, 2015). A positividade de proteína na tira não confirma necessariamente a sua presença pois é bastante frequente haver falsos-positivos, e por isso a IRIS recomenda a sua confirmação laboratorial através da utilização do teste do ácido sulfossalicílico ou testes específicos para a espécie que detetam a presença de albumina em concentrações a partir de 1mg/dL (o teste Heska ERD® semi-quantitativo ou os testes de microalbuminúria da ANTECH Diagnostics® e Heska Corporation® quantitativos) (Grauer, 2013).

Na presença de proteinúria é necessário confirmar a sua origem. Existem causas fisiológicas e patológicas que levam ao aparecimento de proteinúria, sendo as primeiras o exercício exaustivo, convulsões, febre, exposição a frio ou calor extremo e stress, que se resolve com a eliminação do estímulo. A proteinúria patológica pode ser causada por alterações urinárias e não urinárias. Estas últimas (identificadas como proteinúria pré-renal) geralmente envolvem a produção de proteínas de baixo peso molecular que são filtradas pelos glomérulos e sobrecarregam a capacidade de reabsorção a nível do tubo proximal, e como exemplos temos a produção de cadeias leves de imunoglobulinas (proteínas *Bence Jones*) por plasmócitos neoplásicos, a libertação de hemoglobina de eritrócitos danificados que excede a capacidade de ligação da haptoglobina, e as inflamações do trato genital (prostatite ou metrite). A proteinúria patológica de origem urinária pode ter origem renal ou não renal. A proteinúria não renal (por vezes identificada como proteinúria pós-renal), deve-se principalmente à inflamação do trato urinário inferior, ou hemorragia, e é compatível com alterações visíveis na análise do sedimento urinário (como piúria, hematúria, bacteriúria, aumento das células epiteliais de transição) (Grauer, 2013). Por outro lado, a proteinúria renal é causada maioritariamente por lesões glomerulares, como o aumento da filtração glomerular de proteínas plasmáticas em consequência de hipertensão glomerular, ou da presença de imunocomplexos de inflamação vascular nos capilares glomerulares. Pode também ser justificada pela diminuição da reabsorção das proteínas plasmáticas filtradas devido a lesão tubulointersticial, acompanhada por vezes de glicosúria normoglicémica e aumento da excreção de eletrólitos, como no caso do Síndrome de *Fanconi*, de lesão tubular aguda e da DRC, apesar de não resultarem numa proteinúria tão elevada como se verifica nas lesões glomerulares. Por fim, a proteinúria renal pode também resultar de alterações inflamatórias ou infiltrativas do rim (como pielonefrite ou

neoplasias), acompanhadas frequentemente de sedimento urinário ativo e alterações renais visíveis ecograficamente (Grauer, 2013).

Ao dosear a proteinúria é necessário confirmar que esta não é transitória, e para tal, o ideal seria fazer uma recolha de toda a urina produzida em 24h, mas como esse processo não é fácil, é utilizado ao invés o rácio proteína/creatinina urinário (UPC), que reflete a perda de proteína urinária em 24h (Kuwahara et al., 2008). Tanto as concentrações de creatinina urinária como as proteínas urinárias são influenciadas pelo volume e pela DUE, no entanto, o rácio entre a creatinina e a proteína urinária não sofre essa influência (Grauer, 2010). O rácio UPC deve ser medido em todos os casos, caso exista confirmação que a proteinúria não se deve a causas pré ou pós-renais, e idealmente avaliado em duas recolhas de urina diferentes, espaçadas de pelo menos duas semanas (IRIS, 2015a). Existem variações individuais nos valores de UPC, e uma maneira de contornar essas variações é fazer várias recolhas ao longo de dois ou três dias, armazenar refrigeradas e fazer o doseamento do *pool* das amostras (Brown, 2015).

Uma análise ao sedimento pode servir para identificar a presença de cristais, leucócitos, bactérias, eritrócitos, células neoplásicas e cilindros, auxiliando na obtenção do diagnóstico definitivo por descartar outras causas para a sintomatologia demonstrada pelo animal. Os leucócitos são bons indicadores de infeções do trato urinário, mas sabendo que os animais com DRC são propensos ao seu desenvolvimento, um sedimento inativo não descarta a sua presença, pelo que na dúvida devemos realizar urocultura e teste de sensibilidade aos antibióticos (TSA). Os cilindros são sinal de lesão necrótica dos tubos renais, e portanto, um indicador precoce de doença renal (Goldstein, 2005).

2.5.4. Novos biomarcadores

A identificação de novos biomarcadores para a DRC felina é apelativa e pode providenciar ferramentas adicionais e melhoradas para o diagnóstico e monitorização dos gatos afetados. Estudos recentes mostram que existem bons candidatos, nomeadamente o FGF23, a dimetilarginina simétrica (SDMA) e a cistatina C (Quimby, 2015).

A SDMA é uma molécula que resulta da metilação intranuclear do aminoácido arginina, libertada na corrente sanguínea após a proteólise. É eliminada principalmente através da filtração glomerular, não sendo afetada pela reabsorção ou secreção tubular, o que permite a sua utilização como indicador da TFG (Grauer, 2016). É também um biomarcador renal muito específico uma vez que não sofre influência de fatores extra-renais. Mostra-se promissora ao nível do diagnóstico precoce de DRC permitindo identificar animais no estágio 1 e início do estágio 2, em que os sinais clínicos estão ausentes ou são ligeiros e ainda não existe um aumento da concentração plasmática de creatinina (Relford et al., 2016).

A FGF23 é uma proteína segregada pelos osteócitos e osteoblastos para o sangue em resposta à concentração plasmática de fósforo e calcitriol. Nos rins tem um efeito fosfatúrico semelhante ao da PTH, assim como de diminuição dos valores de calcitriol. Nas glândulas paratiroides inibe a síntese e secreção de PTH. Como é uma proteína de baixo peso molecular é excretada do plasma via filtração glomerular, pelo que pode ser utilizada como indicador da TFG, tendo sido comprovado o seu aumento proporcional com a diminuição da TFG no gato (Elliott, 2015). Está correlacionada com o estágio de DRC da IRIS em felinos, prevê o surgimento de azotemia em gatos geriátricos, e pode estar diminuída em gatos com DRC alimentados com dieta renal ainda que estejam hiperfosfatêmicos ou normofosfatêmicos (Quimby, 2015).

A cistatina C é também uma proteína de baixo peso molecular, inibidora de proteases, que também tem vindo a ser investigada como um biomarcador para a DRC felina (Quimby, 2015). Em humanos tem-se mostrado útil como marcador de TFG, no entanto, em gatos o seu valor enquanto meio de diagnóstico permanece incerto devido à sobreposição de valores entre gatos saudáveis e gatos com DRC, e à influência de fatores não renais (Sparkes et al., 2016).

2.5.5. Diagnóstico imagiológico

O diagnóstico imagiológico pode ser útil para estabelecer um diagnóstico, ou para identificar ou excluir causas tratáveis de DRC, assim como para avaliar a função renal e a progressão da doença (Grauer, 2010).

As radiografias abdominais simples são úteis para avaliar o número de rins, localização, tamanho, forma, simetria e densidade radiográfica (Seyrek-Intas & Kramer, 2008), assim como avaliar o trato urinário inferior e diagnosticar doenças como a urolíase (Van Dongen & Heiene, 2013).

A ecografia possibilita a obtenção de informação acerca de diversos componentes renais, como a arquitetura tecidual, e portanto, de alterações estruturais renais. Um aumento da ecogenicidade do córtex, que resulta da substituição por tecido conjuntivo fibroso dos nefrónios, e a perda da definição do limite corticomedular, são imagens típicas dos rins dos animais afetados. Pode-se também verificar uma pélvis dilatada sem outros sinais de obstrução, indicando pielonefrite. Algumas biópsias renais poderão ser acompanhadas de ecografia para localizar as lesões a punccionar (Grauer, 2010; Van Dongen & Heiene, 2013). O índice de resistência e o índice de pulsatilidade, parâmetros importantes no diagnóstico de doenças renais provocadas por defeitos de perfusão, podem ser medidos com a ecografia com uso de *doppler* (Seyrek-Intas & Kramer, 2008).

A cintigrafia renal pode facultar informação útil sobre a morfologia renal, mas ainda é pouco utilizada pois a radiografia, a ecografia e até a tomografia computadorizada (TC) estão mais

difundidas no dia-a-dia da prática clínica. Para além de ser um método não invasivo para medir a TFG, ainda possibilita a identificação de nefrolitíase, hidronefrose, rim poliquístico, aplasia/ hipoplasia renal, obstrução uretral e trauma renal (Seyrek-Intas & Kramer, 2008).

A TC possibilita a obtenção de excelentes perspectivas anatómicas dos rins. Estruturas tumorais e não-tumorais são facilmente diferenciadas, e alterações precoces da densidade renal podem ser identificadas aquando da utilização de um meio de contraste (Seyrek-Intas & Kramer, 2008).

A ressonância magnética (RM), apesar de ainda existirem poucos estudos do seu valor em afeções renais, permite obter informação sobre a morfologia renal e reflete o estado funcional da vasculatura renal (Seyrek-Intas & Kramer, 2008).

2.5.6. Biópsia renal

A biópsia renal não é realizada em todos os animais com DRC, exceto em casos que possa ajudar a obter um diagnóstico que auxilie o tratamento (Brown, 2013b; Grauer, 2010). De todos os pacientes, os que apresentem lesão renal sub-aguda, nefropatias com perda de proteína e/ou estejam num estágio inicial de DRC são os que têm maior vantagem da informação histológica recolhida através da biópsia, e por isso, devem-se sempre pesar os riscos e os custos envolvidos neste procedimento, contra as potenciais vantagens para o paciente (Van Dongen & Heiene, 2013).

Numa fase estabelecida da doença, a histopatologia apresenta uma combinação de perda de tubos com substituição por tecido conjuntivo fibroso e mineralização, glomeruloesclerose e atrofia glomerular, e focos de células mononucleares (linfócitos, plasmócitos e macrófagos) no interior do interstício, em associação com a substituição por tecido conjuntivo fibroso (Grauer, 2010).

2.6. Estadiamento

O sistema de estadiamento da IRIS (anexo 1) para além de melhorar o entendimento sobre a DRC em animais de companhia, tem também como principal objetivo estabelecer *guidelines* internacionalmente aceites para o diagnóstico, estadiamento e tratamento dos pacientes, contudo, apenas após o diagnóstico de DRC confirmado é que se pode estadiar em que fase da doença se encontra o animal. Este sistema, que classifica a doença renal em 4 estádios, é baseado na concentração de creatinina plasmática do animal (anexo 1.1), devendo este estar hidratado e estável, estabilidade demonstrada por uma variação inferior a 20% nos valores de creatinina medidos com um intervalo mínimo de duas semanas (Grauer, 2015). O sub-estadiamento baseia-se na proteinúria e na pressão arterial sistémica (anexos 1.2 e 1.3). (IRIS, 2015a).

2.6.1. Estadiamento baseado no doseamento da creatinina plasmática

Para estadiar a DRC existe a necessidade de dosear a creatinina em pelo menos duas ocasiões diferentes, para a obtenção de uma referência para doseamentos futuros e para diminuir a margem de erro. É necessário também que o paciente se encontre estável (progressão da doença e devidamente hidratado) e em jejum, e ter em consideração a variação de valores entre diferentes laboratórios. Recomenda-se a manutenção da mesma técnica utilizada, e a realização do doseamento sempre no mesmo laboratório (Brown, 2013b; Lefebvre et al., 2015). A IRIS determina que os animais com valores de creatinina acima de 1.6 mg/dL já se encontram pelo menos no primeiro estágio da doença (IRIS, 2015a).

Tabela 1- Estadiamento da DRC baseado nas concentrações plasmáticas de creatinina e respectivos marcadores de doença renal (Adaptado de IRIS, 2015)

| Estádio | Creatinina (mg/dL) | Marcadores de doença renal |
|----------|--------------------|---|
| Em risco | <1.6 | Animais com risco acrescido de desenvolver DRC devido a fatores intrínsecos (raça, exposição a fármacos nefrotóxicos, reside em área com prevalência elevada de doenças infecciosas, idade avançada). |
| 1 | <1.6 | Sem azotemia; possibilidade de haver diminuição da DUE ou proteinúria; palpação ou ecografia renal anormal; sem sinais clínicos óbvios. |
| 2 | 1.6 – 2.8 | Azotemia ligeira; diminuição da DUE; pode haver proteinúria; sinais clínicos discretos ou ausentes; pode haver PU/PD |
| 3 | 2.9 – 5.0 | Azotemia moderada; diminuição da DUE; pode haver proteinúria; sinais clínicos presentes. |
| 4 | >5.0 | Azotemia elevada; diminuição da DUE e proteinúria; sinais clínicos sistêmicos com risco de síndrome urêmica. |

2.6.2. Sub-estadiamento baseado na proteinúria

A proteinúria é um importante fator de risco no surgimento e progressão da azotemia em gatos, assim como na diminuição do tempo de vida. A presença ou ausência de proteinúria é utilizada para sub-estadiar a DRC no sistema de sub-estadiamento da IRIS (Grauer, 2017).

Tabela 2- Sub-estadiamento da DRC baseado na proteinúria (Adaptado de IRIS, 2015)

| Valor UP/C | Sub-estádio |
|------------|-----------------------|
| <0.2 | Sem proteinúria |
| 0.2 a 0.4 | Proteinúria no limite |
| >0.4 | Proteinúria |

Caso o paciente apresente proteinúria no limite, deverá ser reavaliado após 2 meses e reclassificado apropriadamente (IRIS, 2015a).

Animais sem proteinúria ou com proteinúria no limite poderão ser classificados como microalbuminúricos, confirmado com a utilização dos testes específicos de espécie para detecção de albumina na urina. Apesar de ainda não ser possível determinar o significado da microalbuminúria para o desenvolvimento da doença renal, a recomendação da IRIS é que se continue a monitorizar a proteinúria do paciente (IRIS, 2015a).

Os valores de proteinúria podem baixar com a avanço da disfunção renal, e por isso é menos frequente encontrar animais proteinúricos nos estádios III e IV da doença (IRIS, 2015a).

A resposta aos tratamentos realizados para reduzir a hipertensão glomerular, hiperfiltração e proteinúria devem ser controlados periodicamente através da realização do rácio UPC (Elliott & Watson, 2009).

2.6.3. Sub-estadiamento baseado na pressão arterial sistémica

Em animais com DRC, a recomendação da IRIS, é que se faça a medição da pressão arterial sistémica de modo a que seja possível fazer o sub-estadiamento da doença (Brown, 2013a). A medição pode ser realizada diretamente, com a implantação de um cateter intra-arterial equipado com um sensor eletrónico, ou indiretamente, com recurso a aparelhos com *cuff* compressivo incorporado, que fazem a medição por oscilometria ou *doppler* (Brown et al., 2007). Apesar da maioria dos médicos veterinários preferir o uso de aparelhos com o método *doppler* em gatos, a decisão deve ser feita não só com base na preferência como também na experiência do operador (Brown, 2013a).

Neste método indireto, o *cuff* deve ser 30-40% do diâmetro da circunferência do local de medição, que pode ser colocado num membro ou na cauda (Brown, 2013a). A posição do gato, assim como o local de colocação do *cuff* devem assegurar conforto e serem tolerados pelo animal. Para obter valores fidedignos, é necessário que se obedeça a um protocolo standardizado de cada clínica/hospital, e que as medições sejam feitas por um membro da equipa especializado, seja ele um médico veterinário, enfermeiro veterinário ou auxiliar de veterinária. Todos os dados da medição, e não só o valor de pressão arterial sistémica, devem ser registados na ficha clínica do paciente, inclusive o posicionamento do animal, o equipamento utilizado e tamanho e local de colocação do *cuff* (Brown et al., 2007). A sala em que se faz o procedimento deve ser isolada, estar silenciosa, afastada de outros animais e recomenda-se a presença do proprietário. Deve também ser permitido ao animal permanecer cinco a dez minutos na sala sem manipulação para se sentir confortável no ambiente. Estas recomendações evitam que na medição ocorra o efeito “bata branca”, um aumento na pressão arterial que ocorre em consequência duma ativação do sistema nervoso simpático, desencadeando alterações neuro hormonais (Brown et al., 2007; Taylor et al., 2017). Para obter o valor final, pelo menos cinco medições devem ser feitas, das quais a maior e a menor devem ser descartadas, e seguidamente, realizar uma média aritmética dos restantes valores,

na condição de não terem uma variação maior de 20 mmHg entre eles. Preferencialmente, para estadiar o animal, devem-se fazer determinações da pressão arterial em dias separados, mas é aceitável se forem feitas no mesmo dia, desde que com 2 horas de diferença entre si (Brown, 2013a; IRIS, 2015a).

Os pacientes são sub-estadiados de acordo com a pressão arterial sistólica, o risco de lesão nos órgãos alvo ou a presença de lesão ou complicações nos mesmos (IRIS, 2015a).

Tabela 3- Sub-estadiamento da DRC baseado na pressão arterial sistólica e no risco de lesão nos órgãos alvo (Adaptado de IRIS, 2015)

| Classificação | Pressão arterial sistólica (mm Hg) | Pressão arterial diastólica (mm Hg) | Risco de lesão futura nos órgãos alvo |
|-----------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|
| Normotenso | <150 | <95 | Mínimo |
| Hipertenso no limite | 150 - 159 | 95-99 | Baixo |
| Hipertenso | 160-179 | 100-119 | Moderado |
| Hipertenso grave | ≥180 | ≥120 | Elevado |

Assim como na proteinúria, na ausência de lesão nos órgãos alvo, a demonstração de persistência dos valores de pressão arterial sistólica dentro das diversas categorias é muito importante. A manutenção do aumento deve ser determinada em múltiplas medições, a cada 1 a 2 meses se o animal pertence à categoria “Hipertenso”, ou a cada 1 a 2 semanas se pertencer à categoria “Hipertenso grave” (IRIS, 2015a).

2.7. Dimetilarginina simétrica

O sistema de estadiamento da IRIS é atualmente baseado na concentração de creatinina plasmática, mas existe a evidência de que a concentração de SDMA no soro ou plasma sanguíneo pode ser um biomarcador de função renal mais sensível, havendo sugestões de este ser utilizado de forma a adequar as *guidelines* ao paciente, tal como pode aumentar a sensibilidade do diagnóstico precoce de DRC (Grauer, 2017; IRIS, 2015a).

A SDMA e a dimetilarginina assimétrica (ADMA), foram isoladas e descritas pela primeira vez em 1970, como constituintes naturais do plasma e urina humanos (Kakimoto & Akazawa, 1970; Schwedhelm & Böger, 2011).

As dimetilargininas são formas metiladas do aminoácido arginina, assim como a monometilarginina. Este processo ocorre no núcleo de todas as células, tendo origem nas proteínas intracelulares, por metilação dos resíduos de arginina e subsequente proteólise, dando origem a aminoácidos arginina metilados (Hall, Yerramilli, Obare, Yerramilli & Jewell, 2014). A metilação dos resíduos de arginina é um processo comum de modificação proteica pós-tradução, e as enzimas proteína-arginina-metiltransferases são as responsáveis. Foram caracterizados dois tipos: o tipo 1 e o tipo 2. O tipo 1 dá origem à ADMA e o tipo 2 à SDMA (Schwedhelm & Böger, 2011).

A ADMA funciona como um inibidor endógeno da síntese de óxido nítrico (NO), prevenindo a sua formação a partir de L-arginina. A SDMA apesar de não inibir diretamente a síntese de NO, compete com a arginina nos transportadores de membrana, diminuindo o seu fornecimento, e assim a síntese de NO (Hall et al., 2014). Acredita-se que a ADMA por se tratar de um inibidor forte de NO, pode contribuir para a hipertensão, disfunção imunológica e doença cardíaca, que frequentemente complicam a DRC (Relford et al., 2016).

Nos estudos realizados em medicina humana sobre a relação entre a concentração de ADMA e SDMA no plasma e a capacidade excretora renal, foi verificado que a associação entre a SDMA e a TFG era mais forte que a associação com a ADMA. A justificação pode dever-se ao fato da ADMA circular na corrente sanguínea ligada às proteínas plasmáticas, tornando improvável uma elevada filtração glomerular. Apesar dos valores de ambas as dimetilargininas se encontrarem elevadas em pacientes com DRC, os de SDMA ao serem mais elevadas fazem deste um marcador de função renal mais adequado (Schwedhelm & Böger, 2011), e por isso, tendo em conta o tema da dissertação, a informação facultada irá incidir principalmente na SDMA.

2.7.1. SDMA como biomarcador renal

A SDMA é uma molécula de tamanho reduzido (o seu peso molecular é 202g/mol) e apresenta uma carga positiva, o que permite a sua livre filtração glomerular (Relford et al., 2016). Na revisão realizada por Schwedhelm e Böger (2011) foi aferido que a excreção renal de SDMA é igual ou superior a 90%, justificando a sua elevada correlação com a TFG, apesar de haver também degradação enzimática. A reabsorção e secreção tubular parecem não afetar a sua eliminação na urina (Grauer, 2016).

A medição da TFG e o doseamento de creatinina plasmática, como referido anteriormente, apresentam diversas desvantagens para serem utilizados como meio de diagnóstico para a DRC, seja por dificuldades de execução, seja por imprecisão dos resultados. Tornou-se então necessário obter um novo biomarcador mais sensível e mais específico que a creatinina, possibilitando identificar a presença ou ausência da doença num paciente independentemente da sua raça, tamanho, idade e comorbidades (Relford et al., 2016).

No estudo efetuado por Hall e colaboradores (2014), determinaram-se os valores de SDMA em 21 gatos com DRC com idades compreendidas entre 1 e 19 anos e em 21 gatos saudáveis com mais de 10 anos, sem sinais clínicos e/ou laboratoriais de DRC, comparando-os com os valores de creatinina e da TFG. Estes animais eram avaliados anualmente através do exame físico, hemograma, análises bioquímicas, urianálise, e urocultura quando indicado pelos resultados da urianálise. Todos os resultados foram arquivados, e procedeu-se ao congelamento de soro para a realização de análises retrospectivas. Os valores de SDMA e creatinina foram obtidos em ambos os grupos a partir dos dados arquivados dos animais, ou

das amostras de soro congeladas, e a TFG foi medida aquando a realização do estudo, mas apenas nos gatos geriátricos saudáveis. Foi demonstrado que existia uma correlação positiva entre as concentrações séricas de SDMA e de creatinina ($r=0.72$) e uma correlação negativa entre a concentração sérica de SDMA e a TFG ($r = -0.79$), o que veio provar que a SDMA pode ser utilizada como um indicador de doença renal. Este estudo evidenciou também que as concentrações séricas de SDMA aumentaram acima do limite de referência em média 17 meses (intervalo ente 1.5 e 48 meses) antes de se verificar o aumento das concentrações séricas de creatinina, e quando ocorre uma redução de cerca de 30% da TFG em relação aos valores médios de TFG obtidos dos animais saudáveis, em comparação com a redução de 60% da TFG quando se obtém um valor de creatinina aumentado nestes animais, sabendo que normalmente se obtém valores de creatinina aumentados quando aproximadamente 75% dos nefrónios não se encontram funcionais. Outra das vantagens do teste é a sua elevada sensibilidade e especificidade, 100% e 91% respetivamente, ocorrendo apenas 2 falsos positivos neste estudo, ainda que esses animais apresentassem 25% de diminuição da TFG quando o limite definido era de 30%.

A atual evidência científica dos estudos efetuados em diversas espécies confirma a SDMA como um biomarcador renal específico que não sofre influência de fatores extra-renais. Os estudos veterinários mostram que os valores de SDMA são independentes da massa muscular, ao contrário do verificado com a creatinina (Relford et al., 2016), assim como não mostram qualquer tipo de correlação com a arginina de origem alimentar nem com a sua concentração sanguínea (Grauer, 2016). Doenças endócrinas, cardiovasculares, inflamatórias e hepáticas parecem também não influenciar os seus valores (IDEXX Laboratories, 2016a).

2.7.2. Intervalo de referência

O intervalo de referência para a SDMA, estabelecido respeitando as *guidelines* facultadas pelo Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), é 0-14 µg/dL, contudo, em gatinhos o intervalo pode variar entre 0-16 µg/dL. Dentro destes intervalos, 86% dos gatinhos apresentam valores de SDMA dentro do intervalo de referência até 14 µg/dL, dentro dos restantes animais, 6% apresentam concentrações de 15 ou 16 µg/dL. A justificação para este ligeiro aumento é ainda desconhecida, mas causas fisiológicas para a metilação dos resíduos de arginina proteicos como tradução de sinal, separação de mRNA, controlo da transcrição, reparação de ADN e translocação proteica, são conhecidas por estarem aumentadas em animais em crescimento, podendo ser motivo do aumento da produção de SDMA quando as proteínas metiladas são degradadas (IDEXX Laboratories, 2016b).

O doseamento de SDMA por cromatografia líquida com espectrómetro de massa (LC-MS) é extremamente preciso e atualmente considerado o *gold standard*, ainda que bastante

dispendioso e moroso. O IDEXX SDMA™ é um teste de alto-rendimento, que consiste num imunoensaio homogêneo de competição que utiliza um conjugado de glucose-6-fosfato desidrogenase e anticorpos monoclonais anti-SDMA, permitindo quantificar a SDMA no soro e no plasma. A sua validade foi confirmada comparando os resultados obtidos com o teste e os conseguidos através de LC-MS (Relford et al., 2016).

2.7.3. Diagnóstico e estadiamento com SDMA

A utilização da SDMA como critério para identificar animais no estágio 1 e início do estágio 2, em que os sinais clínicos estão ausentes ou são ligeiros, mostra-se promissora ao nível do diagnóstico precoce, pois aumentos persistentes do valor de SDMA acima de 14 µg/dL indicam uma redução da função renal e a possibilidade de o animal se apresentar no estágio 1 do sistema de classificação de DRC da IRIS, ainda que o limite superior de concentração plasmática de creatinina de 1,6mg/dL não seja atingido (Relford et al., 2016). A IRIS indica que em pacientes no estágio 2, com condição corporal diminuída e SDMA ≥25 µg/dL, a disfunção renal pode estar a ser subvalorizada, e por isso, é recomendado iniciar o tratamento indicado para os animais no estágio 3. Assim como acontece com os pacientes no estágio 3, nas mesmas condições, mas SDMA ≥45 µg/dL, recomendando-se neste caso o tratamento para animais do estágio 4 (IRIS, 2015a).

À semelhança do que acontece com a creatinina plasmática, os valores de SDMA devem ser interpretados em conjunto com outros achados clínicos. No caso de um animal com uma concentração de SDMA de 16 µg/dL e uma DUE>1.040, possivelmente será um caso de azotémia pré-renal. Os animais que apresentem valores que se encontram no limite do intervalo de referência devem ser atentamente monitorizados, preferencialmente retestados após duas semanas para confirmar o valor obtido inicialmente, e depois, se o animal estiver estável, a cada três meses para avaliar a estabilidade da função renal e se houve ou não progressão da doença (Grauer, 2016).

O diagnóstico precoce, como mencionado anteriormente, providencia a oportunidade de investigar a causa subjacente da doença, monitorizar e planear o tratamento mais adequado. Infecções do trato urinário, urolitíase obstrutiva e toxicidade crónica são causas que podem ser tratadas quando descobertas atempadamente, assim como as complicações subjacentes da doença, como a hipertensão sistémica ou a proteinúria, que podem acelerar a sua progressão. Ainda que não seja descoberta a causa subjacente, nem complicações associadas, a identificação precoce de um animal doente e posterior tratamento, retarda a progressão da doença e aumenta a sobrevida do animal (Relford et al., 2016).

O aumento do doseamento da concentração de SDMA na prática clínica veio permitir perceber que a prevalência da DRC é mais elevada do que se considerava, e suporta a ideia de que aumenta com a idade do animal. Os dados obtidos pela IDEXX dos primeiros 750 000 testes

realizados nos Estados Unidos relevam que aproximadamente 25% dos gatos têm valores de SDMA acima do intervalo de referência. A prevalência em gatos com idade entre 1-5 anos é de 9%, 13% em gatos entre 6-9 anos, 17% em gatos com 10 e 11 anos, 23% em gatos com 12 e 13 anos, 33% em gatos com idade superior a 14 anos e até 66% em gatos com idade superior a 18 anos (IDEXX Laboratories, 2016a).

2.8. Tratamento

A DRC é incurável. Com exceção do transplante renal, é muito difícil ou até impossível recuperar a função renal aquando desta afeção (Plotnick, 2007). Em semelhança do que ocorre com a abordagem ao diagnóstico, também o tratamento deve ser adaptado a cada paciente e ao estágio em que a doença se encontra. Idealmente deve ser direcionado para corrigir ou reverter a causa subjacente da DRC, identificar e abordar os fatores associados à sua progressão e minimizar os sinais associados à função renal diminuída (Grauer, 2017; Korman & White, 2013). Uma monitorização rigorosa e o reajustamento da terapêutica de acordo com a resposta ao tratamento são a chave para o sucesso (Elliott & Watson, 2009).

2.8.1. Desidratação

A desidratação na DRC ocorre devido a doenças concomitantes, a inapetência, ou ingestão insuficiente de água necessária para compensar a poliúria que consistentemente acompanha a doença. Pode ser responsável por intensificar a progressão da doença, e por isso a sua resolução é essencial. Assim, é primordial corrigir a desidratação, restabelecer a TFG e reduzir a urémia (Korman & White, 2013).

Para corrigir a desidratação é recomendada a realização de fluidoterapia com cristalóides (preferencialmente soluções lactato de Ringer), tendo em conta as alterações ácido-base existentes que devam ser corrigidas. A quantidade a ser administrada deve ser calculada através da fórmula: peso vivo (kg) x %desidratação x 1000, preferencialmente administrada durante 24-48h, não descuidando a fluidoterapia de manutenção (por exemplo: 50ml/kg/24h) (Sparkes et al., 2016).

O estado de hidratação deve ser avaliado regularmente, mas interpretado rigorosamente. Uma fluidoterapia endovenosa excessiva contribui para a hipertensão sistémica e falência cardíaca em pacientes com doenças concomitantes, como hipertiroidismo, e por isso deve ser evitada. Uma avaliação exaustiva inclui uma reavaliação do estado de desidratação frequente, exame físico, peso corporal, medição das proteínas totais e hematócrito (Hct), e doseamento da concentração de ureia e creatinina, repetido a cada 12h em casos agudos de desidratação ou a cada 2 a 4 dias em pacientes controlados. (Korman & White, 2013).

A longo prazo é encorajado o aumento do consumo de água em detrimento de fluidos parenterais, que aumentam também o aporte de sódio (Korman & White, 2013). O consumo

voluntário de água pode ser estimulado com acesso a água de qualidade *ad libitum*, com sabores ou até com fontes de água. A alimentação do animal, se possível, também pode sofrer uma alteração de seca para húmida, para aumentar a ingestão de água. Um tubo de alimentação também pode ser necessário. Em animais que se encontrem no estágio 3 ou 4 em ambulatório pode estar indicada a aplicação de fluidoterapia subcutânea (SC) (75-150mL a cada 1-3 dias) (Sparkes et al., 2016).

2.8.2. Maneio dietético

De todos os tratamentos utilizados para a DRC atualmente, o manejo dietético é o que apresenta maiores vantagens a longo-prazo (Korman & White, 2013). Uma dieta renal apresenta quatro objetivos principais: amenizar ou prevenir as consequências clínicas derivadas da doença, incluindo crises urémicas; minimizar a progressão da doença e prolongar a sobrevida; evitar desequilíbrios eletrolíticos de cálcio e fósforo e também ácido-base; assegurar o aporte nutricional adequado. Baseada em estudos científicos, a IRIS sugere a sua introdução a partir do estágio 2, mas recomenda e salienta a sua importância no estágio 3 e 4 (Polzin, 2016), devido à evidência que a sua introdução em animais que apresentem concentração de creatinina superior a 2,0mg/dL ou proteinúria significativa é benéfica (Ross, 2017). Uma transição gradual deve ser feita da dieta fisiológica para a dieta renal de forma a facilitar a sua aceitação (Grauer, 2017). As modificações na dieta devem ocorrer em casa quando o paciente se encontrar estável e num ambiente confortável, e não em espaço hospitalar, pois estes pacientes possuem risco elevado de criarem aversão ao alimento (Elliott, 2006).

Uma dieta renal é formulada para restringir o conteúdo de proteína, de fósforo e de sódio, aumentar o conteúdo de ácidos gordos polinsaturados ómega 3, antioxidantes, fibra, vitaminas e potássio, e ainda possuir um efeito neutralizante no pH sistémico (Korman & White, 2013; Polzin, 2016; Sparkes et al., 2016).

A redução proteica é responsável pela diminuição dos sinais clínicos de urémia, uma vez que estes são causados por acumulação de metabolitos proteicos normalmente excretados pelos rins. Apesar de ser protocolar há décadas diminuir a ingestão de proteína, a decisão de quando deve ser iniciada permanece controversa, visto que as vantagens apresentadas competem com o risco potencial de desnutrição devido às elevadas necessidades proteicas nos felinos (Chew et al., 2011; Polzin, 2016). Em gatos adultos as necessidades proteicas parecem diminuir até aos 11 anos de idade e a partir daí começam a aumentar, devido à diminuição da capacidade de utilizar a proteína. Atualmente não existe confirmação científica de que os gatos com DRC apresentam necessidades diferentes dos animais saudáveis (Ross, 2017), e por isso as rações renais que cumprem e até excedem as necessidades de um animal saudável serão apropriadas para os animais doentes, desde que estes ingiram uma

quantidade suficiente para garantir as calorias necessárias, de modo a manter um equilíbrio energético ou um balanço energético positivo, tendo sido comprovado que a alimentação que contenha 28% de proteína bruta garante a manutenção da massa muscular durante no mínimo 4 meses. É também importante ter em conta a qualidade da proteína disponível e não tanto a quantidade, pois uma proteína altamente digestível e biodisponível, com um bom perfil de aminoácidos, minimiza a produção de metabolitos proteicos e satisfaz as necessidades proteicas. (Quimby & Becvarova, 2017).

A razão pela qual as dietas renais apresentam um baixo conteúdo em fósforo deve-se ao facto de o seu aumento estimular a progressão da DRC, e de a sua diminuição poder levar a uma atenuação ou até reversão do hiperparatiroidismo renal secundário, minimizar as lesões renais, melhorar a TFG e promover uma maior sobrevida (Chew et al., 2011; Polzin, 2016). Apesar do conteúdo de fósforo na dieta não estar diretamente relacionado com o conteúdo proteico, a proteína é uma fonte importante de fósforo, e por conseguinte a limitação do aporte de proteína restringe também o de fósforo (Polzin, 2016). A diminuição do fósforo aumenta indiretamente a produção de calcitriol pelos rins, resultando num aumento de absorção intestinal de cálcio e aumento da concentração de cálcio ionizado, e consequente diminuição da síntese e secreção da PTH pelo feedback negativo exercido pelo calcitriol nas glândulas paratiroides (Chew et al., 2011).

A restrição de sódio tem sido recomendada para aliviar a hipertensão sistémica associada à incapacidade dos rins para eliminarem este mineral. Contudo, as concentrações ideais de sódio não estão claramente definidas, e por isso recomendam-se dietas normais ou com uma restrição ligeira em sódio. Com a progressão da falência renal, a capacidade do rim em ajustar rapidamente a excreção de sódio em resposta às alterações na sua ingestão diminui. Se a ingestão deste ião for diminuída bruscamente, pode ocorrer desidratação e contração do volume extra-celular, com o potencial de desencadear uma crise urémica. Por conseguinte, recomenda-se uma alteração gradual da dieta habitual para uma com restrição em sal (Elliott, 2006).

Os ácidos gordos ómega 3 competem com o ácido araquidónico e alteram a produção de eicosanóides, tromboxanos e leucotrienos. Assim, um aumento da sua quantidade na alimentação ajuda a controlar a inflamação associada à DRC, diminui a pressão arterial sistémica, altera a concentração plasmática de lípidos, preserva a função renal e pode ser benéfica na manutenção da massa muscular evitando que ocorra sarcopénia (Elliott, 2006; Quimby & Becvarova, 2017). Para além disto, verifica-se uma também maior sobrevida nos animais doentes alimentados com rações enriquecidas nestes ácidos gordos (Sparkes et al., 2016).

Como explicado anteriormente, acredita-se que o stress oxidativo contribua para a progressão da DRC. Uma suplementação com antioxidantes, nomeadamente vitamina C e E, e betacaroteno, pode reduzir os efeitos indesejáveis, mas são necessários mais estudos que o comprovem (Korman & White, 2013; Sparkes et al., 2016). As vitaminas hidrossolúveis (complexo B e C) devem ser suplementadas na dieta devido à incapacidade do rim danificado as conservar. A dose recomendada pelo fabricante dos multivitamínicos deve ser o suficiente, se administrado diariamente ou a cada dois dias. A suplementação com vitaminas lipossolúveis (vitaminas A e D) deve ser cuidada para não exceder as necessidades (Chew et al., 2011).

O uso da fibra fermentável na alimentação é baseado na hipótese de esta ser utilizada como fonte de carboidratos para as bactérias gastrointestinais. Consequentemente esta população utilizaria a ureia sanguínea como fonte de nitrogénio, aumentando a excreção fecal dos resíduos nitrogenados, diminuindo a concentração sanguínea de ureia e a necessidade de restrição proteica. Contudo, o tamanho molecular da maioria das toxinas urémicas é superior ao de ureia, e por isso a sua passagem pela barreira celular é impossibilitada, impedindo o seu uso por parte das bactérias, sendo ainda necessários mais estudos que o comprovem. Ainda assim, as fibras fermentáveis têm efeitos benéficos em pacientes com DRC através da modulação da saúde gastrointestinal (Elliott, 2006).

Em felinos com DRC existe tendência para a hipocalémia, potenciada pela caliurése e agravada pela diminuição da ingestão de potássio, vômito e trocas celulares. A hipocalémia poderá causar ou contribuir para o desenvolvimento de diversos sinais clínicos, assim como para o desenvolvimento da acidose. A hipercalémia pode também surgir em alguns animais, pelo que a medição do potássio sérico deve ser feita com regularidade (Sparkes et al., 2016). O enriquecimento das rações renais em potássio é feito com o objetivo de prevenir ou tratar a hipocalémia, evitando a progressão da disfunção renal (Quimby & Becvarova, 2017).

A acidose metabólica e a hipocalémia podem ter efeitos aditivos adversos na função renal (Korman & White, 2013). As dietas renais geralmente são suplementadas com percursoros alcalinizantes, como o citrato de potássio, podendo ser o suficiente para anular a acidose presente na DRC. Contudo, pode ser necessário considerar um reforço nos pacientes que permanecem acidémicos após terem decorrido diversas semanas desde a introdução da dieta renal (Chew et al., 2011).

2.8.3. Inapetência, náusea e vômito

O manejo dietético apenas é eficaz na diminuição dos sinais clínicos associados à urémia se administrada adequadamente. Os pacientes com DRC geralmente apresentam anorexia total ou parcial, impedindo o sucesso do tratamento. As medidas práticas que podem ser utilizadas incluem o uso de dietas com odor intenso, aquecer os alimentos antes de disponibilizar ao

animal, e estimular o animal com reforço positivo por parte dos proprietários (Elliott, 2006). Existem alternativas médicas como o uso de fármacos estimulantes do apetite, antiácidos e antieméticos, e opções mais agressivas nos casos de anorexia e inapetência mais graves, como a colocação de tubos de alimentação por esofagostomia, gastrotomia ou nasoesofágicos (Korman & White, 2013; Sparkes et al., 2016).

Os fármacos utilizados como estimulantes do apetite são a mirtazapina, a ciproheptadina e o diazepam (Korman & White, 2013). A mirtazapina (3.75 mg/gato, PO, a cada 72 horas) é um antidepressivo tetracíclico, que para além do seu efeito estimulante do apetite (ação em 30 minutos), tem ainda efeito no vômito e na náusea (Korman & White, 2013; Plumb, 2011). A ciproheptadina (1mg/gato, PO, a cada 24 horas) é um anti-histamínico, com efeito bloqueador dos recetores de serotonina, e com efeito estimulante no apetite (Plumb, 2011). O diazepam (0.5-1.0 mg/kg, IV, administração única) é uma benzodiazepina que apresenta diversas funções, como ansiolítico, relaxante muscular, anticonvulsivo e estimulante do apetite (Ramsey, 2011). Foram descritos gatos com alterações comportamentais (irritabilidade, depressão, comportamento aberrante) e insuficiência hepática após o tratamento com diazepam (Plumb, 2011). É de salientar que o uso destes dois últimos fármacos não produz resultados adequados e previsíveis, pelo que não são recomendados (Korman & White, 2013).

O tratamento com antiácidos carece de estudos que comprovem a sua eficácia. No entanto, o uso de bloqueadores dos recetores H_2 e os inibidores da bomba de protões reduzem a inapetência em alguns animais através da redução da produção de ácido no trato gastrointestinal (Sparkes et al., 2016). Dentro dos bloqueadores dos recetores H_2 , a famotidina (1 mg/kg, PO, SID) é mais potente que a ranitidina (1–2 mg/kg, PO, IV ou SC, a cada 12 horas), mas esta última apresenta ação procinética, pelo que pode ser uma melhor opção. A cimetidina (2.5-5 mg/kg, PO, IV ou IM, a cada 12 horas) para além de não possuir ação procinética, está associada a uma vasta interação com outros fármacos (Korman & White, 2013; Plumb, 2011). Os inibidores da bomba de protões, como o omeprazol (1mg/kg, PO, a cada 12 horas), são mais potentes que os bloqueadores dos recetores H_2 , simplificando o tratamento por permitir apenas uma administração diária (Grauer, 2017; Korman & White, 2013).

O sucralfato (250mg/gato, PO, a cada 8 ou 12 horas) é um gastroprotetor que forma uma barreira na mucosa ulcerada e estimula as suas defesas e reparação (produção de bicarbonato e prostaglandina E_2). É necessário ter em conta a sua interação com outros fármacos, como os bloqueadores dos recetores H_2 , pois diminui a sua biodisponibilidade, pelo que é prudente não os administrar em simultâneo (Korman & White, 2013; Ramsey, 2011).

A administração de antieméticos (com efeitos anti-náusea), apesar de haver poucos estudos a suportar esta abordagem terapêutica, espera-se que iniba o estímulo central, reduza a sensação de náusea e aumente o apetite (Elliott, 2016). Fármacos como a metoclopramida, o maropitant, o ondansetron e o dolasetron são possíveis opções (Korman & White, 2013). A metoclopramida (0.2–0.4 mg/kg, PO ou SC, a cada 6 ou 8 horas; ou 1–2 mg/kg, infusão contínua IV, a cada 24 horas) tem efeito antiemético e procinético principalmente do trato gastrointestinal superior. Pode diminuir o fluxo renal, e por isso exacerbar as lesões renais, principalmente quando administrado em infusão contínua, pelo que se recomenda uma redução da dose em 25% a 50% (Plumb, 2011; Ramsey, 2011). O maropitant (1 mg/kg, SC ou PO, a cada 24 horas, até 5 dias) é utilizado no controlo e prevenção do vômito. A administração parenteral pode ser dolorosa, no entanto, a refrigeração contribui para a sua diminuição (Plumb, 2011). O ondansetron e o dolasetron são ambos antieméticos fortes, por antagonismo dos recetores 5-HT₃. Apesar da sua eficácia demonstrada, o seu preço torna o tratamento proibitivo (Korman & White, 2013).

2.8.4. Infecções do trato urinário

As infecções do trato urinário, muitas vezes assintomáticas, são frequentes em gatos com DRC, embora não constituam marcadores de gravidade da DRC (Korman & White, 2013).

A estratégia terapêutica ideal ainda não se encontra determinada, uma vez que o tratamento de infecções do trato urinário assintomáticas pode promover as resistências aos antibióticos, mas por outro lado, se não tratadas podem resultar em pielonefrite e exacerbação da lesão renal (Korman & White, 2013). A presença de sintomatologia clínica compatível ou a deteção de piúria na urianálise de rotina de pacientes com DRC são indicadores para a realização de uma urocultura (Plotnick, 2007). O tratamento deve sempre ser realizado quando existe uma urocultura positiva ou sinais clínicos compatíveis, sintomatologia sistémica (febre, neutrofilia com desvio à esquerda ou dor abdominal), piúria presente e/ou uma deterioração inexplicável da função renal. Permanece controverso se outras infecções subclínicas devem ser tratadas, mas acredita-se que é mais sensato manter os gatos monitorizados do que realizar antibioterapia numa fase precoce de DRC (Sparkes et al., 2016).

Idealmente o tratamento das infecções do trato urinário associadas à DRC deve basear-se em testes de sensibilidade, ação no local desejado e ser seguro para o estado do animal. A duração recomendada é de 2 a 4 semanas, apesar de se desconhecer a duração ideal. A resposta ao tratamento deve ser monitorizada e a urocultura repetida 7 dias após o fim da antibioterapia (Sparkes et al., 2016).

2.8.5. Hipertensão

A primeira abordagem num animal suspeito de ter hipertensão sistêmica deve incluir a pesquisa de afeções que podem contribuir para o seu aumento, identificar e caracterizar lesões nos órgãos alvo e determinar se existe alguma doença concomitante, mesmo que aparentemente não relacionada com a pressão arterial, mas que possa complicar a terapêutica anti-hipertensiva (Brown et al., 2007).

O tratamento deve ser instituído sempre que exista prova de lesão nos órgãos alvo ou se a pressão arterial sistólica for persistentemente >160mmHg e a pressão arterial diastólica >100mmHg (Brown, 2013a; IRIS, 2015b). Os felinos com DRC têm presuntivamente lesões nos órgãos alvo (Brown, 2013a; Sparkes et al., 2016). A terapia anti-hipertensiva deve ser adaptada a cada paciente e às suas afeções concomitantes. Independentemente do valor de pressão arterial inicial, o objetivo da terapêutica deve ser reduzir o risco de lesão nos órgãos alvos e manter os valores da pressão arterial sistêmica abaixo dos 150mmHg e da pressão arterial diastólica dos 95mmHg (Brown, 2013a). A redução da pressão arterial deve ser feita em animais estabilizados e devidamente hidratados, com objetivos a longo prazo e introduzida gradualmente (exceto nos casos em que há risco grave de lesão ocular e no sistema nervoso central), evitando descidas bruscas que culminem em hipotensão (Brown, 2013a; IRIS, 2015b).

A IRIS recomenda que a abordagem ao tratamento seja feita gradualmente da seguinte forma:

- Redução do aporte de sódio na dieta – existem evidências que por si só não reduz a pressão arterial. Esta abordagem deve ser acompanhada por terapêutica farmacológica;
- Introdução de um bloqueador dos canais de cálcio – a amlodipina (0.125-0.25 mg/kg, PO, a cada 24 horas) é o fármaco de eleição para o tratamento de hipertensão em gatos. É um forte vasodilatador periférico, que reduz a pressão arterial com efeitos cardíacos mínimos. Reduz também a magnitude da proteinúria em gatos com DRC hipertensos.
- Se a resposta à terapêutica for insuficiente, duplicar a dose de amlodipina (0.25-0.5 mg/kg, PO, a cada 24 horas)
- Combinar um inibidor do SRAA (seja um inibidor da enzima conversora de angiotensina (IECA)– como o benazepril (0.5-1.0 mg/kg, PO, a cada 24 horas) ou o enalapril (0.5-1.0 mg/kg, PO, a cada 24 horas); ou um bloqueador dos recetores de angiotensina – como o telmisartan (1mg/kg, PO, a cada 24 horas)) com o tratamento prévio com amlodipina (Brown, 2013a; IRIS, 2015b; Taylor et al., 2017).

A monitorização destes animais após conseguida a estabilização deve ser feita a cada 3 meses (entre 1 e 4, dependendo da estabilidade e do grau de hipertensão), uma vez que

necessitam de tratamento vitalício e pode ser necessário ajustar as doses. A hipotensão iatrogénica deve ser evitada, pelo que pressão arterial sistémica <120mmHg ou sinais clínicos como fraqueza ou taquicardia são indicadores de que deve ser feito um ajustamento (Brown, 2013a; IRIS, 2015b).

A concentração plasmática de creatinina pode sofrer elevações ligeiras e persistentes com a diminuição da pressão arterial. Aumentos elevados sugerem reação adversa ao fármaco e aumentos progressivos indicam progressão da doença renal (IRIS, 2015b).

2.8.6. Proteinúria

Em felinos a DRC geralmente encontra-se associada a um aumento da pressão capilar intraglomerular e a alterações que afetam a sua permeabilidade, resultando em perdas de albumina e de outras proteínas para o fluido tubular. Essas alterações parecem estar diretamente relacionadas com a progressão da doença por promoverem a inflamação e fibrose tubular (Sparkes et al., 2016).

As recomendações de tratamento da IRIS (2015b), indicam que em relação à proteinúria, em felinos com o rácio UPC >0.4, devem ser pesquisadas afeções que a possam desencadear, e aplicadas as medidas terapêuticas adequadas. Em animais com proteinúria no limite deve ser feita também essa pesquisa e uma monitorização ao tratamento/progressão rigorosa.

A abordagem terapêutica recomendada inclui:

- Pesquisa de afeções concomitantes causadoras de proteinúria que possam ser tratadas;
- Considerar a biópsia renal como meio de conseguir identificar a causa subjacente;
- Administração de um IECA ou um bloqueador dos recetores de angiotensina, assim como uma dieta renal;
- Monitorizar a resposta ao tratamento/progressão da doença. Uma concentração de creatinina plasmática estável, combinado com um UPC a decrescer gradualmente indicam uma boa resposta, enquanto um aumento da concentração plasmática de creatinina e/ou aumento do UPC indicam que a DRC está a progredir.

A terapêutica deve ser mantida para o resto da vida do animal, exceto no caso de a doença subjacente ser tratada com sucesso, e nesse caso uma redução da dose e monitorização do UPC são as recomendações indicadas (IRIS, 2015b). O uso de inibidores do SRAA implica uma monitorização 5 a 7 dias após o início do tratamento ou ajustes de dose para deteção de eventuais efeitos adversos (Sparkes et al., 2016).

2.8.7. Hiperfosfatemia e hiperparatireoidismo renal secundário

Aproximadamente 60% dos gatos com DRC encontram-se hiperfosfatêmicos. A elevada concentração sérica de fósforo é um indicador de pior prognóstico na DRC e contribui para a progressão da disfunção renal (Korman & White, 2013). Como referido anteriormente no manejo dietético, a redução da concentração de fósforo interfere com os valores de calcitriol e também de PTH, e por isso interfere no controlo do hiperparatireoidismo renal secundário.

A evidência sugere que a redução crónica do aporte de fósforo para valores abaixo de 4.6 mg/dL (mas acima de 2.7 mg/dL) é benéfica para os pacientes com DRC. Os objetivos em gatos no estágio 3 e 4 são manter os valores abaixo de 5.0 e 6.0 mg/dL, respetivamente (IRIS, 2015b).

Segundo a IRIS, as seguintes medidas podem ser introduzidas sequencialmente de modo a atingir esses objetivos:

- Restrição dietética de fósforo (dieta renal);
- Caso os valores de fósforo se encontrem acima do valor máximo ambicionado após a restrição dietética devem ser introduzidos quelantes de fósforo (como o hidróxido ou carbonato de alumínio, carbonato ou acetato de cálcio ou carbonato de lantânio) associados à dieta, começando com uma dose de 30 a 60 mg/kg a cada 24 horas, que deve ser repartida pelas refeições diárias. A dose pode variar com a quantidade de fósforo na alimentação, com o estágio da doença e adaptada caso surjam sinais de toxicidade. A toxicidade causada pelo alumínio devido à utilização de quelantes de fósforo contendo este elemento, manifesta-se por microcitose e/ou fraqueza muscular generalizada, e nesse caso deve usar-se outro quelante. A utilização de quelantes de fósforo contendo cálcio e alumínio em combinação pode ser necessária em determinados casos, devendo-se evitar hipercalcémia;
- Apesar da utilização de calcitriol se mostrar benéfica no aumento da sobrevivência de outras espécies com DRC, no gato o uso ainda não foi comprovado. Ainda assim, pode-se considerar fazer a suplementação a partir do estágio 2 devido ao seu efeito como protetor renal, evitando combinar com quelantes de fósforo contendo cálcio (Grauer, 2017; IRIS, 2015b).

A monitorização da concentração de cálcio e fósforo deve ser feita a cada 4 a 6 semanas até à estabilização e depois a cada 12 semanas (IRIS, 2015b).

2.8.8. Hipocaliémia

Na DRC em felinos pode ocorrer caliurese em excesso, que é agravada com a redução do aporte nutricional de potássio, vômito e trocas celulares. A hipocaliémia é responsável ou contribui para o surgimento de letargia, inapetência, obstipação, fraqueza muscular e

contribuir para a acidose metabólica, apesar de ainda não ter sido identificada como um fator de risco para a progressão da doença. Por outro lado, a hipercaliêmia pode surgir ocasionalmente nestes animais (Sparkes et al., 2016)

O potássio sérico deve ser monitorizado rotineiramente em gatos com DRC. A suplementação com gluconato (ou citrato) de potássio está recomendada se a concentração for inferior a 3.5 mEq/L, com uma dose inicial de 1-4 mEq/gato, a cada 12 horas, ajustada de acordo com a resposta ao tratamento (Sparkes et al., 2016).

2.8.9. Acidose metabólica

Os potenciais benefícios da terapêutica alcalinizante em pacientes com DRC incluem: uma melhoria nos sinais clínicos causados por acidose urêmica; a prevenção dos efeitos catabólicos da acidose metabólica no metabolismo proteico, promovendo a adaptação à restrição proteica dietética; limitar as alterações ósseas; e modificar a progressão da doença renal (Roudebush et al., 2009).

A alimentação com uma dieta renal formulada para minimizar a acidose metabólica, e a manutenção de uma hidratação adequada são medidas muito eficazes para evitar acidose metabólica significativa em gatos com DRC, pelo que uma terapêutica adicional raramente é necessária (Sparkes et al., 2016). Contudo, se a acidose metabólica persistir (bicarbonato sanguíneo ou CO₂ total <16mmol/L) com o animal estabilizado, a suplementação com bicarbonato de sódio oral (8-12mg/kg, a cada 8 horas) ou citrato de potássio (2-6 mEq/gato/dia, PO, dividindo a dose para administração a cada 8 ou 12 horas) (se hipocalémico) para manter os valores de bicarbonato sanguíneo/ CO₂ total entre 16-24 mmol/L pode ser necessário (IRIS, 2015b; Ramsey, 2011).

2.8.10. Anemia

A anemia surge associada à DRC em cerca de 35 a 50% dos gatos com essa afeição (Steinbach, 2017). Tem sido identificada com um fator de risco dependente ou independente para a progressão da DRC, e a atual evidência científica demonstra que o tratamento com agentes estimulantes da eritropoiese pode melhorar a qualidade de vida e potencialmente a sobrevida (Sparkes et al., 2016).

A IRIS recomenda que se realize o tratamento da anemia quando esta afeta a qualidade de vida do paciente, geralmente quando o Hct<20%. As opções incluem a eritropoietina recombinante humana (epoetina alfa), que é o tratamento mais eficaz, embora não aprovado para uso veterinário. A darbepoetina é preferível à epoetina alfa uma vez que apresenta uma menor reação antigénica. Em relação aos esteroides anabólicos, não foi provado o seu efeito benéfico e possuem ainda efeitos secundários adversos (IRIS, 2015b).

A epoetina alfa apesar de não aprovada para uso veterinário e com um risco entre 20 e 50% de formação de anticorpos anti-eritropoietina, uma administração pode resultar em anemia grave e dependência de transfusões, está demonstrado que melhora a anemia, ocorre aumento de peso, de apetite, o aspecto geral da pelagem também melhora, e ainda leva a uma maior socialização com os proprietários após apenas alguns meses de tratamento. A dose inicial indicada é 100 UI/kg, SC, três vezes por semana, com monitorização regular do Hct durante o tratamento e eventual ajuste da dose para manter o Hct entre 30 e 40%. Ligeiras diminuições durante o tratamento podem ser indicadoras da formação de anticorpos anti-eritropoietina (Chew et al., 2011). A suplementação com ferro (50mg/gato, IM, mensal) deve ser feita durante o tratamento com epoetina devido ao início repentino de eritropoese e à depleção das reservas de ferro que ocorre em animais com DRC (Grauer, 2010; Korman & White, 2013). Devido aos efeitos secundários graves e aos custos, a epoetina alfa está reservada a animais com anemias graves e sintomáticas (Chew et al., 2011).

A darbepoetina é um análogo da eritropoietina recombinante humana de semivida prolongada. Esta característica permite que as administrações sejam menos frequentes e por isso haja menor estimulação antigénica, reduzindo assim a probabilidade dos gatos desenvolverem anticorpos (Korman & White, 2013). A dose recomendada é 1 µg/kg, SC, 1 vez por semana, até o Hct atingir 25%, e depois a manutenção com a mesma dose a cada 2 ou 3 semanas ou baixando em 0.5 µg/kg a cada semana, baseado sempre no Hct (Sparkes et al., 2016).

Os esteroides anabólicos, como a nandrolona, cipionato e o stanozolol, têm efeitos potencialmente benéficos em gatos com DRC, incluindo o aumento do Hct, do apetite e da massa muscular. No entanto, os resultados são geralmente ligeiros ou inaparentes e o stanozolol é ainda hepatotóxico em gatos. O tratamento de gatos com DRC recorrendo a estes esteroides atualmente não é recomendado (Korman & White, 2013).

A produção de eritropoietina recombinante felina foi conseguida e tem sido estudado o seu uso com sucesso no tratamento da anemia em animais com DRC, apesar de ainda não estar disponível comercialmente (Chew et al., 2011; Grauer, 2010).

2.8.11. Diálise

A diálise pode ser utilizada com sucesso em gatos com DRC, geralmente em casos de crise urémica, dando tempo ao paciente de recuperar (Chew et al., 2011; Sparkes et al., 2016).

A hemodiálise é primariamente recomendada no tratamento de gatos com falência renal aguda potencialmente reversível, ainda assim, pode ser considerada em pacientes com DRC como tratamento auxiliar, particularmente como preparação para um transplante renal. É presumível que a hemodiálise seja mais benéfica quando a concentração plasmática de ureia é superior a 90mg/dL e a de creatinina a 8mg/dL (Roudebush et al., 2009).

O conceito de diálise entérica (bacterioterapia intrainestinal) é baseado na premissa de que a parede intestinal funciona como uma membrana semipermeável: os solutos que se encontram no sangue em concentrações elevadas difundem-se do plasma para o lúmen intestinal. Assim, a ingestão de bactérias que catabolizam os solutos urêmicos no intestino através de um suplemento nutricional cria um gradiente que favorece a difusão das toxinas do plasma para o intestino. Contudo, não foram ainda realizadas experiências controladas relativas ao uso destes probióticos no tratamento da azotemia em gatos (Plotnick, 2007).

Ainda assim, a diálise não é muito utilizada devido aos custos elevados e a complicações decorrentes a longo prazo (Chew et al., 2011).

2.8.12. Transplante renal

O transplante renal de doadores vivos para tratar gatos com DRC é um tratamento viável nalguns pacientes e disponível em hospitais veterinários especializados (Sparkes et al., 2016).

Os critérios de seleção recomendados para o recetor de transplante felino incluem: DRC descompensada precocemente e sem resposta à terapêutica; perda de peso não superior a 20% do peso corporal saudável; sem história recente de infeção do trato urinário; ausência de condições clínicas graves concomitantes; ausência de evidência de disfunção cardíaca; e testes negativos para infeções sistémicas virais crónicas (Roudebush et al., 2009).

É necessário ter em conta sempre as implicações éticas, financeiras e de bem-estar antes de se optar por fazer o transplante (Sparkes et al., 2016).

2.8.13. Recomendações de tratamento da IRIS

A IRIS recomenda diferentes *guidelines* de tratamento de acordo com o estadiamento do animal. Ainda assim é papel do médico veterinário avaliar o animal e determinar a relação entre as vantagens e os riscos associados ao tratamento, e, portanto, deve ser à medida das necessidades individuais do paciente e não pode ser aplicado empiricamente a todos os animais doentes (IRIS, 2015b).

Tabela 4- Recomendações de tratamento da IRIS para a DRC (Adaptado de Grauer, 2017)

| Recomendações | |
|----------------------|---|
| Estádio 1 | <ul style="list-style-type: none"> • Identificar e corrigir quaisquer alterações pré ou pós renais • Identificar e tratar as doenças primárias identificadas • Realizar testes de diagnóstico adicionais (urocultura e TSA, radiografia, ecografia) • Identificar e tratar hipertensão e proteinúria • Descontinuar a administração de fármacos nefrotóxicos |

| | |
|------------------|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> • Monitorizar a estabilidade e a progressão da doença pelo menos a cada 6 meses |
| Estádio 2 | <ul style="list-style-type: none"> • Todas as recomendações do estágio 1 são aplicáveis • Identificar e tratar as doenças primárias identificadas e também as complicações associadas • Reduzir a ingestão de fósforo com dietas renais e quelantes entéricos de fósforo • Considerar a suplementação com calcitriol • Monitorizar o paciente para acidose metabólica • Monitorizar a estabilidade e a progressão da doença pelo menos a cada 3 a 6 meses |
| Estádio 3 | <ul style="list-style-type: none"> • Todas as recomendações do estágio 1 e 2 são aplicáveis • Continuar os tratamentos renoprotetores (dieta renal, anti-hipertensivos, anti-proteinúricos) • Iniciar o tratamento sintomático de modo a melhorar qualidade de vida do paciente • Monitorizar a estabilidade e a progressão da doença pelo menos a cada 3 meses |
| Estádio 4 | <ul style="list-style-type: none"> • Todas as recomendações do estágio 1, 2 e 3 são aplicáveis • Continuar os tratamentos renoprotetores • Continuar o tratamento sintomático • Interromper o estado catabólico de má nutrição e fraco aporte calórico • Monitorizar de perto as concentrações de creatinina dos animais tratados com anti-hipertensores e anti-proteinúricos • Reavaliar os pacientes a cada 1 ou 2 meses |

2.9. Prognóstico

Em última análise o prognóstico destes pacientes é reservado uma vez que a doença renal é progressiva, comprovado através da história clínica, exame físico, e achados laboratoriais. O ritmo da progressão varia entre indivíduos, ainda assim os animais afetados podem sobreviver vários meses ou anos (Chew et al., 2011).

A presença de diversos fatores em gatos com DRC está associada ao prognóstico negativo. Esses fatores incluem a perda progressiva de massa muscular com ou sem perda de peso, perda progressiva de peso, presença de proteinúria persistente (UPC elevado), hipertensão sistêmica, hiperfosfatemia grave, azotemia grave apesar de tratamento médico conservativo e fluidoterapia, anemia grave com impossibilidade de tratamento devido à formação de

anticorpos, FGF23 aumentado, na biópsia renal achados compatíveis com lesões terminais e osteodistrofia avançada (raro em animais adultos com DRC) (Brown, 2015; Chew et al., 2011).

O sistema de estadiamento da IRIS permite ao médico veterinário informar o dono do prognóstico do seu animal, uma vez que o estágio em que se encontra está relacionado com o tempo de sobrevivência, verificando-se um declínio acentuado no tempo de sobrevivência proporcional ao avanço nos estádios da doença (Grauer, 2015).

II. ESTUDO: DIAGNÓSTICO PRECOCE DE DRC COM RECURSO À SDMA

1. Introdução

O estágio curricular foi realizado na Clínica Veterinária sob orientação do Dr. Pedro Parreira e coorientação da Professora Doutora Maria Manuela Niza, teve a duração de seis meses, com início a 1 de agosto de 2016 e término a 31 de janeiro de 2017, e durante esse período foi-me possível adquirir experiência em diversas áreas essenciais numa clínica veterinária.

As tarefas desempenhadas enquanto estagiária consistiram principalmente na observação e auxílio em tarefas nas áreas da medicina interna, cirurgia, internamento, análises laboratoriais e imagiologia.

2. Objetivos

Este estudo teve como principal objetivo determinar a validade do uso da SDMA para diagnóstico precoce de DRC em gatos em comparação com o diagnóstico obtido com recurso ao doseamento de creatinina plasmática e DUE. Em animais com os valores de SDMA acima do intervalo de referência o algoritmo da IDEXX (anexo 2) seria utilizado para guiar a intervenção necessária.

3. Material e métodos

O presente estudo foi desenvolvido durante o estágio curricular realizado na Clínica Veterinária “Azevet”. Os felinos foram incluídos no estudo de acordo com determinados pré-requisitos inclusivos: (1) idade igual ou superior a 10 anos, (2) presença de algum fator responsável pelo desenvolvimento de DRC, (3) raça predisposta ao desenvolvimento de DRC, ou (4) creatinina superior a 1.6mg/dL. Ao todo foram recolhidos os dados relativos a 5 animais, nomeadamente raça, sexo, idade, DUE, concentração plasmática de creatinina e doseamento de SDMA. As análises laboratoriais complementares foram realizadas internamente na “Azevet” para o doseamento da creatinina, e no caso da SDMA o doseamento foi realizado na VetinLab.

As amostras de sangue foram colhidas por venopunção periférica (veia cefálica ou femoral) ou central (veia jugular), tendo sido recolhido para tubos de heparina, para posterior processamento laboratorial. A urina colhida foi obtida livremente para a determinação da DUE por refratometria. Para a realização de urianálise e urocultura a urina foi colhida por cistocentese ecoguiada.

Os valores de referência utilizados para cada parâmetro determinado são os propostos pela IRIS para a espécie felina, creatinina (<1.6mg/dL), DUE (1.035-1.060) e SDMA (<14µg/dL).

4. Resultados

O grupo dos 5 animais era constituído por 3 indivíduos do sexo feminino e 2 indivíduos do sexo masculino, três fêmeas esterilizadas e dois machos castrados. Todos os animais eram da raça doméstico. O intervalo de idades do grupo apresentou uma variação entre 1 ano até aos 11 anos de idade, devido aos critérios de inclusão no estudo.

A “Carminho”, fêmea esterilizada, gato doméstico de pelo curto, com 3 anos de idade, seguida na “Azevet” sem historial de afeção renal. Na consulta aferiu-se que havia evoluído de uma condição corporal 7 em 9 para uma condição corporal 5 em 9 segundo o índice de condição

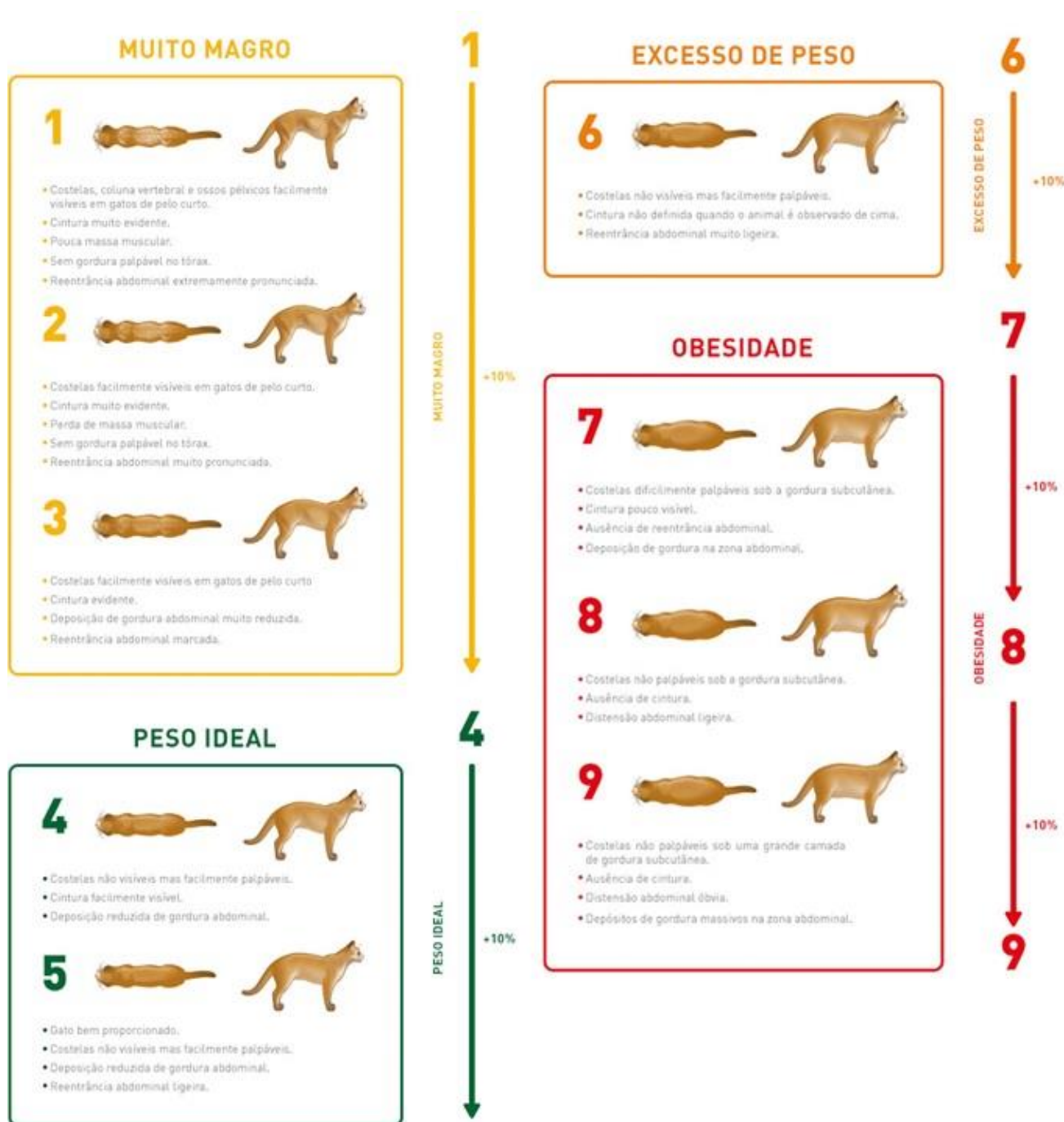


Figura 5 - Índice de condição corporal felina (Adaptado de <http://obesidade.royalcanin.pt/>)

corporal felina da Royal Canin® (figura 3), num espaço de tempo relativamente curto e sem qualquer tipo de intervenção por parte dos proprietários, pelo que se optou por realizar um painel geral de análises bioquímicas e um perfil hematológico, das quais apenas a creatinina se apresentava alterada. Para descartar afeção renal efetuou-se um doseamento de SDMA.

A “Noa”, fêmea esterilizada, gato doméstico de pelo curto, com 11 anos de idade, sem historial de afeção renal, e foi incluída no estudo devido à sua idade. Apresentava uma boa condição corporal e um exame de estado geral normal, o doseamento de SDMA foi efetuado em conjunto com um painel geral de análises bioquímicas e perfil hematológico.

O “Riscas”, macho castrado, gato doméstico de pelo curto, com 1 ano de idade, seguido na “Azevet” sem historial de afeção renal e com boa condição corporal, assim como um exame de estado geral normal. O doseamento da concentração de SDMA foi efetuado para descartar afeção renal, suspeita levantada após a realização de um painel geral de análises bioquímicas em resultado das queixas por parte do dono da anorexia manifestada pelo animal, tendo-se verificado uma concentração de creatinina ligeiramente aumentada.

O “Tim”, macho castrado, gato doméstico de pelo curto, com 10 anos de idade, FIV positivo, não apresentava qualquer historial de afeção renal, e foi incluído no estudo devido à sua idade. Apresentava uma boa condição corporal e um exame de estado geral normal. O doseamento de SDMA foi efetuado em conjunto com um painel geral de análises bioquímicas e perfil hematológico.

A “Zica”, fêmea esterilizada, gato doméstico de pelo comprido, com 11 anos de idade, seguida na “Azevet”, apresentou a primeira alteração urinária em agosto de 2015. Foi realizado nessa data uma análise de urina tipo II, uma urocultura, análises bioquímicas gerais e uma ecografia abdominal, não apresentando alterações significativas exceto a presença de proteinúria, bactérias no sedimento e cristais de oxalato de cálcio na análise de urina tipo II, presença de *Enterococcus spp.* na urocultura e o valor de creatinina ser 2.3 mg/dL. Em agosto de 2016 o animal tornou a apresentar sintomatologia urinária, e por isso repetiram-se as análises bioquímicas gerais e a urocultura, apresentando desta vez um valor de creatinina de 1.9 mg/dL e a presença de *Escherichia coli* na urocultura. Em ambas as situações o animal foi tratado com a antibioterapia adequada. Foi realizado um doseamento de SDMA devido à idade do animal e à sua história clínica.

Os resultados obtidos nos diferentes animais encontram-se agrupados na tabela 5:

Tabela 5- Resultados dos parâmetros avaliados no estudo

| | Sexo | Raça | Idade | Creatinina | DUE | SDMA |
|-----------------|------|----------------|-------|------------|--------|-----------|
| Carminho | FC | Gato doméstico | 3 | 1.9 mg/dL | >1.035 | 5.0 µg/dL |
| Noa | FC | Gato doméstico | 11 | 1.2 mg/dL | >1.035 | 4.0 µg/dL |
| Riscas | MC | Gato doméstico | 1 | 1.8 mg/dL | >1.035 | 9.0 µg/dL |
| Tim | MC | Gato doméstico | 10 | 1.2 mg/dL | >1.035 | 2.0 µg/dL |
| Zica | FC | Gato doméstico | 11 | 1.9 mg/dL | 1.030 | 7.0 µg/dL |

Legenda: MC- Macho Castrado; FC- Fêmea Esterilizada

5. Discussão

Na realização deste estudo existiram algumas lacunas que devem ser consideradas. Idealmente, deveria ter existido uma maior amostra de modo a conseguir comprovar a validade da utilização deste teste no diagnóstico precoce de DRC, mas devido aos custos associados à realização do teste, ainda é difícil persuadir os proprietários a optar pela realização do doseamento de SDMA num animal sem sintomatologia. O maior condicionante foi mesmo o facto de os poucos animais testados durante a realização do estágio não apresentarem os valores de SDMA aumentados e por isso não ser possível a utilização do algoritmo da IDEXX para a investigação, controlo e monitorização da doença e do animal e assim obter resultados interessantes, nem cumprir os objetivos propostos para a realização deste estudo.

No caso de surgir um animal com doseamento de SDMA superior a 14 µg/dL, o ideal seria a abordagem ao paciente ser feita com base no algoritmo da IDEXX. Após a determinação do doseamento de SDMA, e com valores determinados superiores a 15 µg/dL é recomendado a realização de uma urianálise completa. Em animais com SDMA entre 15 e 19 µg/dL sem outros sinais de afeção renal é recomendado uma repetição do doseamento 2 a 4 semanas depois, e se nessa altura a SDMA permanecer aumentada deve-se seguir o protocolo sugerido de investigação, controlo e monitorização da doença, seguido também em animais com SDMA superior a 20 µg/dL após a realização da urianálise. Esse protocolo inicia-se pela investigação de possíveis causas para o surgimento de doença renal e também pela pesquisa de afeções concomitantes. Segue-se o controlo da doença conseguido com tratamento apropriado, suporte renal e ajuste de eventuais protocolos anestésicos necessários. Por fim é feita a monitorização da evolução da doença em função da identificação ou não da causa subjacente e/ou doenças concomitantes.

Segundo o algoritmo da IRIS para estadiamento da DRC em gatos (anexo 1.1), baseado apenas no doseamento de creatinina plasmática, a “Carminho”, o “Riscas” e a “Zica” encontrar-se-iam no estágio 2 da doença, sendo que o próximo passo a tomar seria determinar a DUE. Esta era >1.035 em todos os animais, exceto na “Zica”, em que era 1.030.

No caso da “Zica” seria necessário realizar uma pesquisa mais aprofundada que incluía radiografia, ecografia, determinar o rácio UPC, medir a pressão arterial sistémica e realizar uma urocultura, das quais apenas se realizaram a ecografia e a urocultura. Apenas a urocultura teve resultados significativos, e, por isso, foi feito o tratamento adequado, nomeadamente antibioterapia após a realização do teste de sensibilidade a antibióticos. Sabendo que as infeções do trato urinário são frequentes em felinos com DRC (Chew et al, 2011), optou-se pela realização do doseamento de SDMA para descartar a presença de DRC ao invés de assumir que o animal se encontraria no estágio 2, sub-estádial e instituir tratamento, como seria feito de acordo com o algoritmo. A “Carminho” e o “Riscas” conforme o algoritmo foram submetidos a uma avaliação clínica, ambos sem alterações verificáveis, pelo que foi recomendada a reavaliação dentro de 6 meses.

Os valores de creatinina aumentados no caso da “Carminho” e do “Riscas” aparentemente não têm uma causa renal, podendo dever-se a diversos fatores. O “Riscas” é um gato jovem, de vida livre e por isso muito ativo. A “Carminho” como referido anteriormente apresentou um exame físico normal exceto a perda de peso injustificada. O doseamento de creatinina foi feito em ambos os casos sem ter sido respeitado o jejum, e possivelmente será aí que reside a justificação para o valor aumentado. Os valores de SDMA indicam que não há comprometimento renal, pelo que o ideal nestes casos seria repetir o doseamento de creatinina dentro de 6 meses, desta vez respeitando o jejum.

A “Noa” e o “Tim” apresentaram um exame físico normal, assim como os parâmetros avaliados encontravam-se dentro do intervalo de referência, sendo aconselhado nestes animais, devido à sua idade, uma avaliação geral a cada 6 meses e a realização de análises sanguíneas e urianálise de rotina anualmente.

A “Zica” era o único animal avaliado que apresentava afeção urinária comprovada. As infeções do trato urinário recorrentes poderiam estar associadas a DRC, o que não se confirmou com o doseamento da SDMA. Assim sendo a creatinina a 1.9mg/dL e a ligeira diminuição da DUE pode refletir uma alteração da função excretora renal devido às infeções do trato urinário. Neste caso, e baseado no algoritmo, recomenda-se uma reavaliação nos próximos 2 meses.

Nenhum dos animais avaliados foi submetido a tratamento direcionado para a DRC.

III. CONCLUSÃO

A DRC é uma afeção de animais geriátricos caracterizada pela perda irreversível de função renal, progressiva, geralmente sem uma causa identificável e com uma prevalência crescente nos últimos anos na população felina (Marino et al., 2014).

O objetivo da realização desta dissertação foi desenvolver o tema do diagnóstico precoce da doença, em particular recorrendo ao doseamento da SDMA, possibilitando uma difusão deste novo teste na prática clínica, dando a conhecer as vantagens conseguidas ao nível do diagnóstico, tratamento e sobrevida. Infelizmente, devido à amostra reduzida de animais conseguida para a realização do estudo, os objetivos ambicionados não foram cumpridos, e por isso não foi possível contribuir para demonstrar a validação do teste e manejo proposto pelo laboratório da IDEXX.

O diagnóstico desta doença é difícil e geralmente conseguido apenas numa fase mais tardia. O uso da creatinina, ureia e DUE para o diagnóstico, apesar de ser o mais utilizado, não é o mais preciso. A SDMA é, segundo a bibliografia, um excelente biomarcador renal, e pode facilitar um diagnóstico precoce para permitir a instituição de medidas de prevenção, tratamento e monitorização que possam retardar a progressão da doença e prevenir o desenvolvimento de complicações, pelo que a sua imposição na prática clínica trará vantagens não só para os médicos veterinários, como para os proprietários e para os respetivos animais, resultando numa sobrevida aumentada e com melhor qualidade.

Com o auxílio da SDMA no diagnóstico de DRC foi possível verificar que $\frac{1}{3}$ dos felinos com 15 anos ou mais sofrem da doença (IDEXX Laboratories, 2016a). A elevada prevalência desta afeção na população felina exige uma pesquisa constante na área de modo a conseguir atualizar constantemente os conhecimentos da classe médica veterinária sobre o tema, os protocolos utilizados na clínica, e informar e educar devidamente os proprietários.

A DRC é uma afeção de difícil manejo que exige cooperação entre o médico veterinário e proprietário de modo a conseguir atingir o principal objetivo, o bem-estar do animal.

IV. BIBLIOGRAFIA

- Bartges, J. W. (2012). Chronic kidney disease in dogs and cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 42, 669-692
- Brown, C. A., Elliott, J., Schmiedt, C. W., Brown, S. A. (2016). Chronic kidney disease in aged cats: Clinical features, morphology and proposed pathogeneses. *Veterinary Pathology*, 53 (nº 2), 309-326
- Brown, S., Atkins, C., Bagley, R., Carr, A., Cowgill, L., Davidson, M., Egner, B., Elliott, J., Henik, R., Labato, M., Littman, M., Polzin, D., Ross, L., Snyder, P., & Stepien, R. (2007) Guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21, 542-558
- Brown, S. (2011). Physiology of the kidneys. In J. Bartges & D. J. Polzin, *Nephrology and Urology of Small Animals*. (pp. 10-17). Chichester: Wiley-Blackwell
- Brown, S. A. (2013a). Systemic hypertension. Acedido em Jun. 5, 2017, de IRIS (International Renal Interest Society), disponível em <http://www.iris-kidney.com/education/hypertension.html>
- Brown, S.A. (2013b). Renal dysfunction in small animals. *The MSD Veterinary Manual, online version*. Acedido em Mar. 23, 2017, disponível em <http://www.merckvetmanual.com/urinary-system/noninfectious-diseases-of-the-urinary-system-in-small-animals/renal-dysfunction-in-small-animals>
- Brown, S. A. (2015). Chronic kidney disease: An update. In S. E. Little, *August's Consultations in Feline Internal Medicine, Volume 7* (pp. 457- 466). St Louis, MO: Elsevier Saunders
- Carter, J. M., Irving, A. C., Bridges, J. P. & Jones, B. R. (2014). The prevalence of ocular lesions associated with hypertension in a population of geriatric cats in Auckland, New Zealand. *New Zealand Veterinary Journal*, 62 (nº1), 21-29
- Chew, D.J., DiBartola, S. P. & Schenck, P. A. (2011). Chronic renal failure. In D. J. Chew, S. P. DiBartola & P. A. Schenck, *Canine and Feline Nephrology and Urology*. (2ªed., 145-196). St Louis, MO: Elsevier Saunders.
- Colville, T. & Bassert, J. M. (2016) *Clinical Anatomy and Physiology for Veterinary Technicians*. (3ª ed.). St. Louis, MO: Elsevier
- Del Palacio, M.J. F. (2010, reviewed in 2013). Risk factos in dogs and cats for development of chronic kidney disease. Acedido em Mar. 25, 2017, de IRIS (International Renal Interest Society), disponível em:http://www.iris-kidney.com/education/risk_factors.html

- Dyce, K. M., Sack, W. O., Wensing, C. J. (2010). *Tratado de Anatomia Veterinária* (4ª edição). Rio de Janeiro: Elsevier.
- Elliott, D. A. (2006). Nutritional management of chronic renal disease in dogs and cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 36, 1377-1384
- Elliott, J. & Watson, A. D. J. (2009). Chronic kidney disease: Staging and management. In J. D. Bonagura & D.C. Twedt, *Kirk's Current Veterinary Therapy XIV*. (pp. 883 - 892). St. Louis, MO: Saunders Elsevier.
- Elliott, J. (2015). FGF-23: a new player in the regulation of phosphate. Acedido em Jul. 31, 2017, de IRIS (International Renal Interest Society), disponível em: http://www.iris-kidney.com/pdf/003-5559.001-iris-website-regulation-of-phosphate-pdf_220116-final.pdf
- Elliott, J. (2016). Treatment of vomiting, nausea and inappetence in cats with chronic kidney disease. Acedido em Jul. 1, 2017, de IRIS (International Renal Interest Society), disponível em: http://www.iris-kidney.com/education/treatment_of_vomiting.html
- Ellenport, C. R. (1986). Aparato urogenital de los carnívoros. In R. Getty, *Anatomia de los Animales Domesticos*. (5ª ed., Vol. 2, pp. 1728-1741)
- Francey, T., Schweighauser, A. (2008). Clinical epidemiology of kidney diseases in the cat. *Veterinary Focus*, 18 (nº2), 1-7
- Goldstein, R. E. (2005). Feline chronic renal failure – Why do urinalysis?. In *Proceedings of North American Veterinary Conference, Orlando, Florida, 8-12 January*, pp. 532-533. Acedido em Mai. 30, 2017 em: <http://www.ivis.org/proceedings/navc/2005/SAE/215.pdf?LA=1>
- Grauer, G. F. (2010). Distúrbios do sistema urinário. In R. W. Nelson & C. G. Couto, *Medicina Interna de Pequenos Animais*. (4ªed., pp. 609-696). Rio de Janeiro: Elsevier.
- Grauer, G. F. (2013). Measurement and interpretation of proteinuria and albuminuria. Acedido em Mai. 31, 2017, de IRIS (International Renal Interest Society), disponível em: <http://www.iris-kidney.com/education/proteinuria.html>
- Grauer, G. F. (2015). Feline chronic kidney disease. *Today's Veterinary Practice*, 5 (nº2), 36-41

- Grauer, G. F. (2016) Early diagnosis of chronic kidney disease in dogs & cats: Use of serum creatinine & symmetric dimethylarginine. *Today's Veterinary Practice*, 6 (nº2), 68-72
- Grauer, G. F. (2017). Treatment guidelines for chronic kidney disease in dogs & cats: International renal interest society recommendations. *Today's Veterinary Practice*, 7 (nº1), 40-53
- Greene, J.P., Lefebvre, S.L., Wang, M., Yang, M., Lund, E. M. & Polzin, D. J. (2014). Risk factors associated with the development of chronic kidney disease in cats evaluated at primary care veterinary hospitals. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 244 (nº3), 320-327
- Hall, J. A., Yerramilli, M., Obare, E., Yerramilli, M. & Jewell, D. E. (2014). Comparison of serum concentrations of symmetric dimethylarginine and creatinine as kidney function biomarkers in cats with chronic kidney disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 28, 1676-1683
- Heiene, R. & Lefebvre, H. (2007). Assessment of renal function. In J. Elliott & G. F. Grauer, *BSAVA Manual of Canine and Feline Nephrology and Urology* (2ª ed., pp.117-125). Gloucester: British Small Animal Veterinary Association
- Hokamp, J. A. & Nabity, M. B. (2016). Renal biomarkers in domestic species. *Veterinary Clinical Pathology*, 45 (nº1), 28-56
- Hostetter, T. H. & Ibrahim, H. N. (2003). Aldosterone in chronic kidney and cardiac disease. *Journal of the American Society of Nephrology*, 14, 2395-2401
- IDEXX Laboratories. (2017). IDEXX SDMA® Test algorithm. Acedido em Jul., 1, 2017, disponível em <https://www.idexx.com/files/small-animal-health/solutions/articles/kidney-disease-algorithm.pdf>
- IDEXX Laboratories. (2016a). Frequently asked questions about SDMA. Acedido em Jun. 12, 2017, disponível em <https://www.idexx.com/files/small-animal-health/solutions/articles/sdma-faqs.pdf>
- IDEXX Laboratories. (2016b). SDMA impacts how veterinarians diagnose and manage kidney disease in dogs and cats. Acedido em Jun. 13, 2017, disponível em <https://ca.idexx.com/en/files/small-animal-health/solutions/articles/sdma-data-white-paper-1.pdf>
- IRIS. (2015a). IRIS Staging of CKD. Acedido em Mai. 10, 2017, de IRIS (International Renal Interest Society), disponível em <http://www.iris-kidney.com/pdf/staging-of-ckd.pdf>

- IRIS. (2015b). Treatment Recommendations for CKD in Cats. Acedido em Jun. 20, 2017, de IRIS (International Renal Interest Society), disponível em http://www.iris-kidney.com/pdf/002-5559-001-iris-website-treatment-recommendation-pdfs-cats_070116-final.pdf
- Jepson, R. E. (2016). Current understanding of the pathogenesis of progressive chronic kidney disease in cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 46, 1015-1048
- Junqueira, L. C., & Carneiro, J. (2004). Aparelho urinário. In L. C. Junqueira & J. Carneiro, *Histologia Básica*. (10ªed, pp. 371-389). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S. A.
- Kakimoto, Y. & Akazawa, S. (1970). Isolation and identification of N^G, N^G- and N^G, N^G-dimethylarginine, N^ε-mono-, di-, and trimethyllysine, and glucosylgalactosyl- and galactosyl-δ- hydroxylysine from human urine. *The Journal of Biological Chemistry*, 245 (nº21), 5751-5758
- Korman, R. & White, J. (2013). Feline CKD: Current therapies – what is achievable? *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 15, 29-44
- Kuwahara, Y., Nishii, N., Takasu, M., Ohba, Y., Maeda, S., Kitagawa, H. (2008) Use of urine albumine/ creatinine ratio for estimation of proteinuria in cats and dogs. *The Journal of Veterinary Medical Science*, 70 (nº8), 865-867
- Lees, G. E. (2004). Early diagnosis of renal disease and renal failure. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 34, 867-885
- Lefebvre, H. P., Watson, A. D. J., Heiene, R. (2015). Interpreting blood creatinine concentration in dogs. Acedido em Mai. 29, 2017, de IRIS (International Renal Interest Society), disponível em http://www.iris-kidney.com/education/creatinine_dogs.html
- Marino, C. L., Lascelles, B. D., Vaden, S. L., Gruen, M. E., Marks, S. L. (2014). Prevalence and classification of chronic kidney disease in cats randomly selected from four age groups and in cats recruited for degenerative joint disease studies. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 16 (6), 465-472
- Monnig, A. A. (2013). Pratical acid-base in veterinary patients. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 43, 1273-1286
- Otte, M. & Spier, A. (2009). The renin-angiotensin-aldosterone system: Approaches to cardiac and renal therapy. *Compendium: Continuing Education for Veterinarians*, 31 (nº1), E1-E7

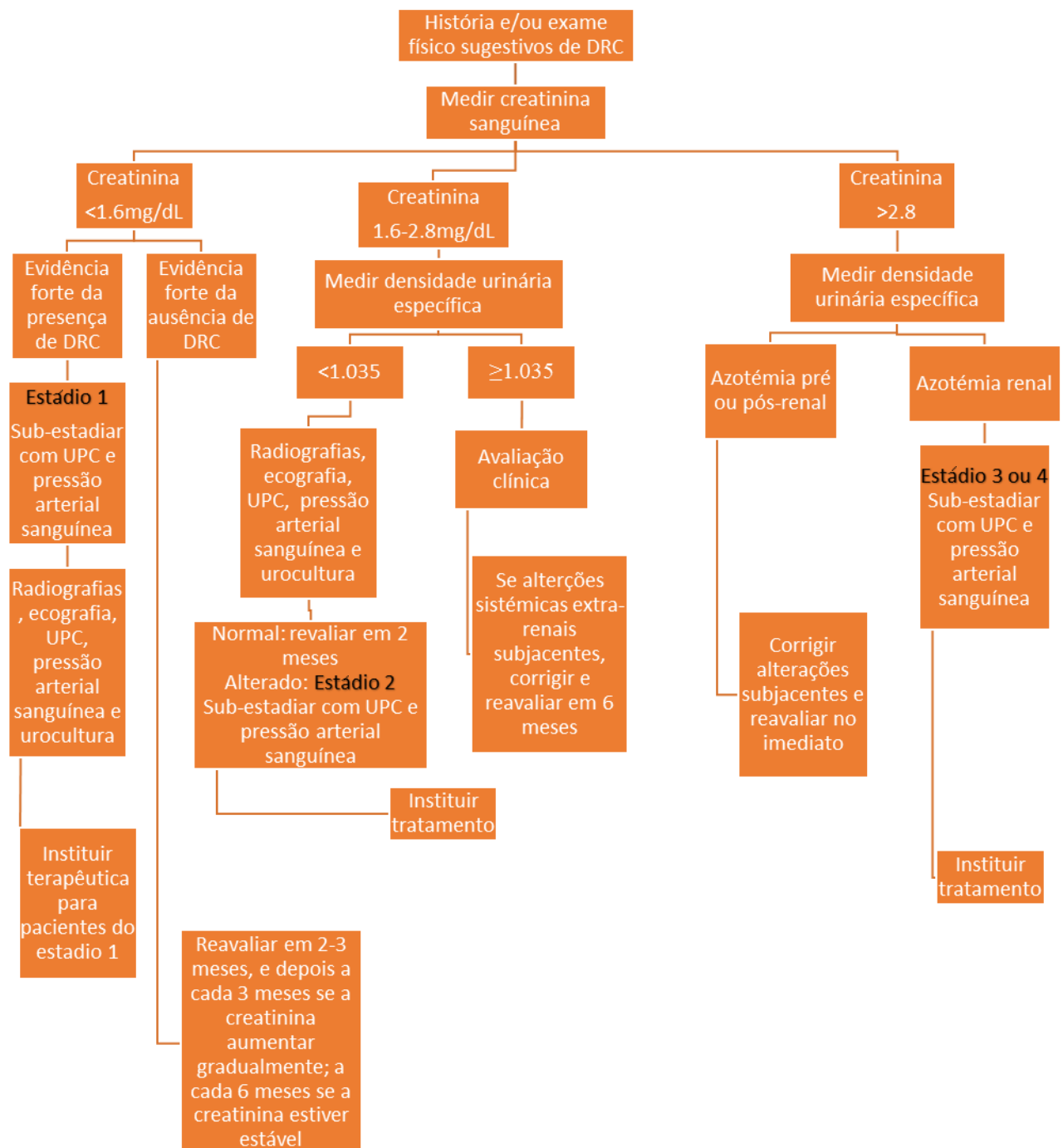
- Plotnick, A. (2007). Feline chronic renal failure: Long-term medical management. *Compendium: Continuing Education for Veterinarians*, 29 (nº6), 342-4, 346-350
- Plumb, D. C. (2011). *Plumb's Veterinary Drug Handbook*. (7ª ed.). Wisconsin: PharmaVet Inc.
- Polzin, D. J., Osborn, C. A. & Ross, S. (2005). Chronic kidney disease. In S. J. Ettinger & E. C. Feldman, *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. (6ªed., Vol. 2, pp. 1756-1785). St. Louis, MO: Elsevier Saunders.
- Polzin, D. J. (2016). Diets for cats with chronic kidney disease (CKD). Acedido em Jun. 22, 2017, de IRIS (International Renal Interest Society), disponível em http://www.iris-kidney.com/education/protein_restriction_feline_ckd.html
- Quimby, J. M. (2015). Searching for biomarkers in feline chronic kidney disease: A new frontier. *The Veterinary Journal*, 206 (nº1), 3-4.
- Quimby, J. & Becvarova, I. (2017). Protein requirements in dogs and cats in stage 1 chronic kidney disease: Is there an answer? *Proceedings of the 2017 Hill's Global Symposium, Washington D. C., USA, 5-6 May*. Acedido em Jun. 23, 2017 em: http://hillsglobalsymposium.com/library/download_notes/L19-Quimby%20Becvarova%20-%20Protein%20Requirements%20in%20Dogs%20and%20Cats%20in%20Stage%201%20CKD.pdf
- Ramsey, I. (2011) BSAVA Small Animal Formulary. (7th ed.). Gloucester: British Small Animal Veterinary Association.
- Relford, R., Robertson, J. & Clements, C. (2016). Symmetric dimethylarginine: Improving the diagnosis and staging of chronic kidney disease in small animals. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 46, 941-960
- Reynolds, B. S. & Lefebvre, H. P. (2013). Feline CKD: Pathophysiology and risk factors – what do we know? *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 15, 3-14
- Ross, S. (2017). Evidence-Based Medicine: Protein requirements in dogs and cats with chronic kidney disease. *Proceedings of the 2017 Hill's Global Symposium, Washington D. C., USA, 5-6 May*. Acedido e, Jun. 24, 2017 em: http://hillsglobalsymposium.com/library/download_notes/L21-Ross%20-%20Evidence%20Based%20Medicine_Protein%20Reqmt%20in%20Dogs%20and%20Cats%20with%20CKD.pdf
- Roudebush, P., Polzin, D. J., Ross, S. J., Towell, T. L., Adams, L. G. & Forrester, S. D. (2009). Therapies for feline chronic kidney disease: What is the evidence? *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 11, 195-210
- Sansom, J., Rogers, K. & Wood, J. L. N. (2004). Blood pressure assessment in healthy cats and cats with hypertensive retinopathy. *American Journal of Veterinary Research*, 65 (nº2), 245-252
- Schwedhelm, E. & Böger, R. (2011). The role of asymmetric and symmetric dimethylarginines in renal disease. *Nature Reviews – Nephrology*, 7, 275-285
- Seeley, R. R., Stephens, T. D. & Tate, P. (2003). Aparelho urinário. In R. R. Seeley, T. D. Stephens & P. Tate, *Anatomy & Physiology*. (6ª ed., pp. 959-998). Loures: Lusociência.

- Seiler, G. S. (2013). The kidneys and ureters. In D. E. Thrall, *Textbook of Veterinary Diagnostic Radiology*. (6ªed., pp. 705-725). St. Louis, MO: Elsevier Saunders.
- Seyrek-Intas, D. & Kramer, M. (2008). Renal imaging in cats. *Veterinary Focus*, 18 (nº2), 23-30
- Sparkes, A. H., Caney, S., Chalhoub, S., Elliott, J., Finch, N., Gajanayake, I., Langston, C., Lefebvre, H. P., White, J. & Quimby, J. (2016). ISFM consensus guidelines on the diagnosis and management of feline chronic kidney disease. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 18, 219-239
- Steinbach, S. (2017). Advances in the management of chronic kidney disease. *Proceedings of the 2017 Hill's Global Symposium, Washington D. C., USA, 5-6 May*. Acedido em Jun. 24, 2017 em: http://hillsglobalsymposium.com/library/download_notes/L6-Steinbach-%20Advances%20in%20the%20Management%20of%20CKD.pdf
- Syme, H. (2011). Hypertension in small animal kidney disease. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 41, 63-89
- Taylor, S. S., Sparkes, A. H., Briscoe, K., Carter, J., Sala, S. C., Jepson, R. E., Reynolds, B. S. & Scansen, B. A. (2017). ISFM consensus guidelines on the diagnosis and management of hypertension in cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 19, 288-303
- Van Dongen, A. M. & Heiene, R. (2013). Early diagnosis of CKD: How to identify stage 1. Acedido em Mai. 20, 2017, de IRIS (International Renal Interest Society), disponível em http://www.iris-kidney.com/education/early_diagnosis.html
- Verlander, J. W. (2008). Fisiologia renal. In J. G. Cunningham, B. G. Klein, *Tratado de Fisiologia Veterinária*. (4ªed., pp. 529- 568). Rio de Janeiro: Elsevier
- Watson, A. D. J., Lefebvre, H. P., Elliott, J. (2015). Using urine specific gravity. Acedido em Mai. 30, 2017, de IRIS (International Renal Interest Society), disponível em http://www.iris-kidney.com/education/urine_specific_gravity.html
- Whitbread, T. J. (2015). Urinalysis. *The MSD Veterinary Manual, online version*. Acedido em Mai. 31, 2017, disponível em: <http://www.merckvetmanual.com/clinical-pathology-and-procedures/diagnostic-procedures-for-the-private-practice-laboratory/urinalysis>
- White, J. D., Norris, J. M., Baral, R. M., Malik, R. (2006). Naturally-occurring chronic renal disease in Australian cats: a prospective study of 184 cases. *Australian Veterinary Journal*, 84 (nº6), 188-194
- Willard, M. D. & Tvedten, H. (2012). *Small Animal Clinical Diagnosis by Laboratory Methods*. (5ª ed.). St. Louis, MO: Elsevier Saunders

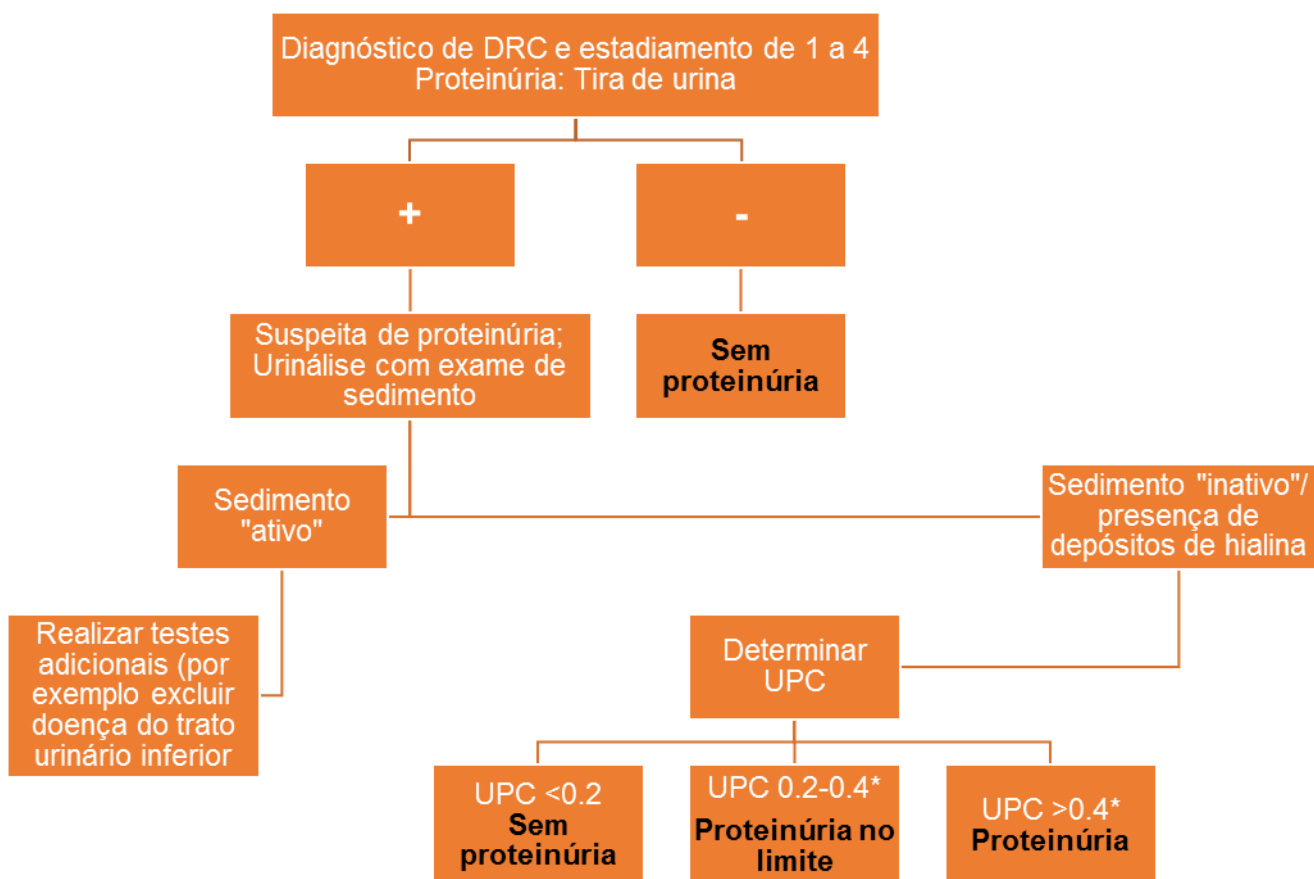
V. ANEXOS

1. Algoritmos de classificação da DRC propostos pela IRIS (Adaptados de IRIS, 2015)

1.1 Algoritmo para o estadiamento da DRC em Gatos



1.2 Algoritmo para sub-estadiar através da medição da proteinúria



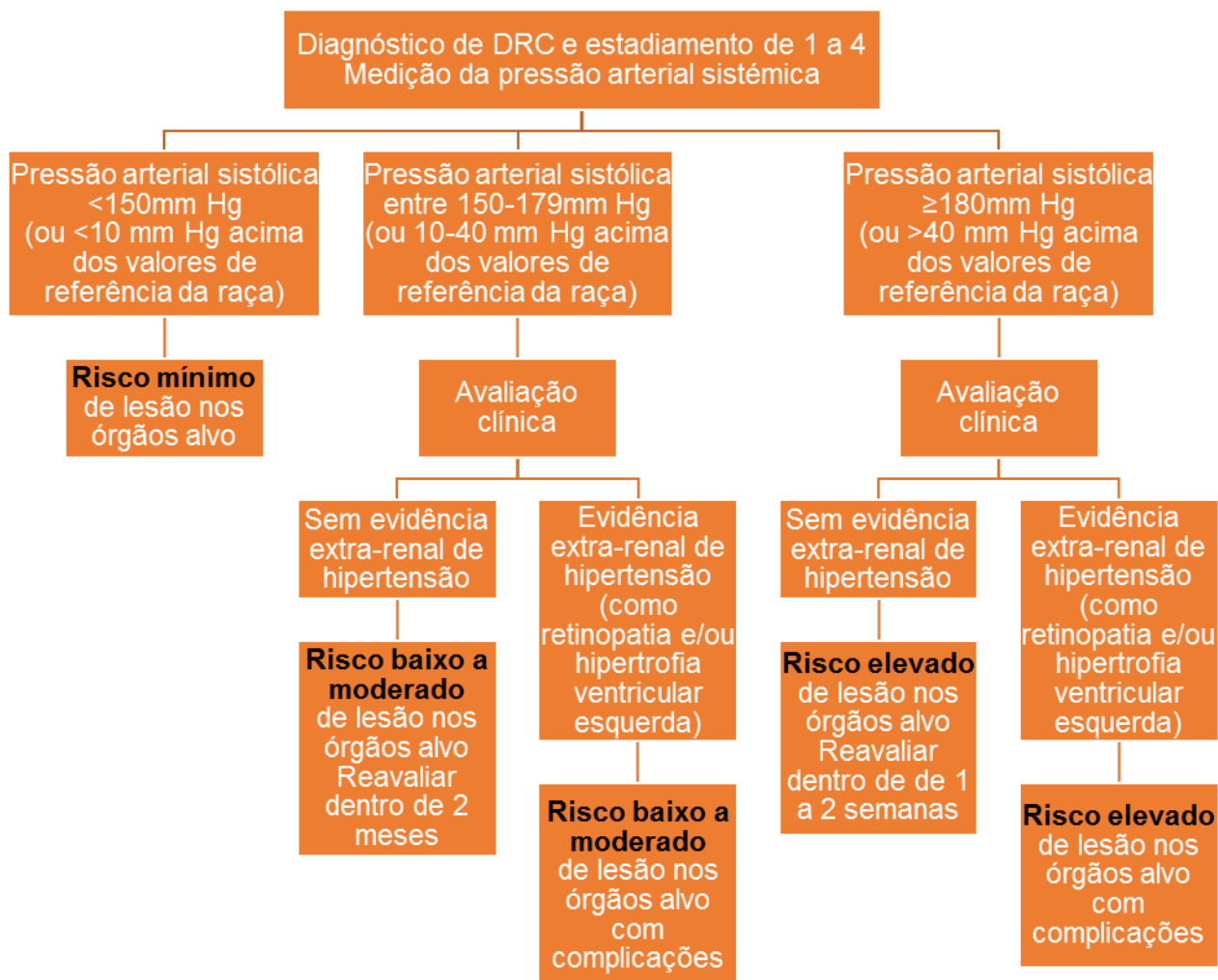
* demonstrar persistência da proteinúria através da reavaliação:

-em 2 semanas a 2 meses se proteinúria no limite;

-em 2 a 4 semanas se proteinúria;

-se $UPC > 2$ não é necessário demonstrar persistência para iniciar a terapêutica (proteinúria grave).

1.3 Algoritmo para sub-estadiar através da medição da pressão arterial sistêmica (risco de lesão nos órgãos alvo por hipertensão)

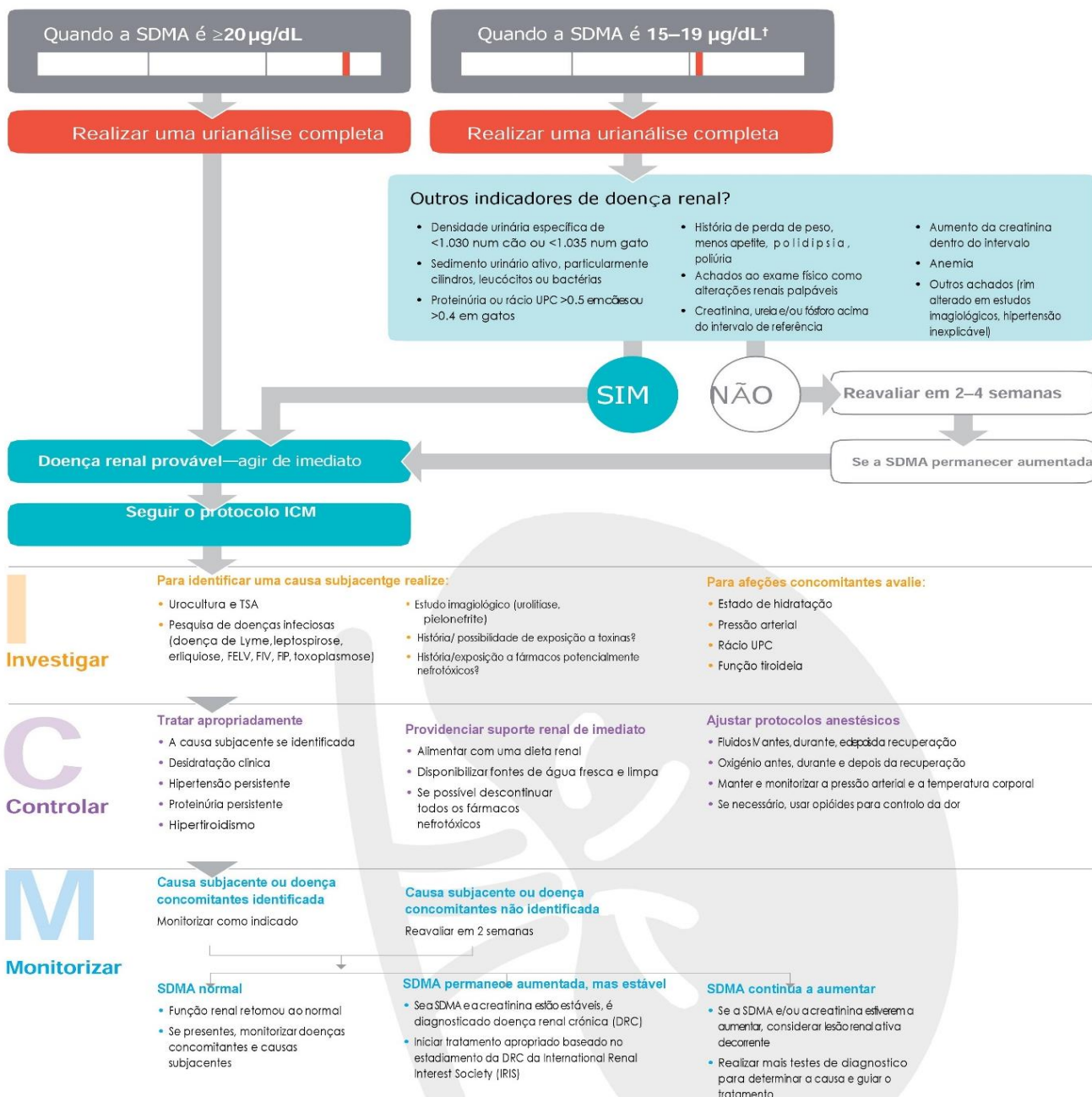


2. Algoritmo da IDEXX para utilização do teste SDMA® (Adaptado de IDEXX Laboratories, 2017)

Algoritmo IDEXX SDMA®

A SDMA pode aumentar com lesão renal ativa ou aguda, assim como na doença renal crônica.

Tomar medidas quando os resultados de SDMA* estão aumentados. Seguir este algoritmo para determinar se é provável a existência de doença renal e que passos se devem seguir para investigar, controlar, e monitorizar a doença.



O teste SDMA da IDEXX é mais fiável que a creatinina.

A SDMA aumenta antes da creatinina em cães e gatos com a diminuição da função renal.

E ao contrário da creatinina, a SDMA não é afetada pela massa muscular.*

*O intervalo de referência da SDMA é $0\text{--}14 \mu\text{g/dL}$. Contudo, em cachorros, o intervalo de referência é $0\text{--}16 \mu\text{g/dL}$. O estudo dos intervalos de referência da SDMA está em andamento para gatinhos e galgos, podendo os resultados ser ligeiramente superiores e por isso devem ser interpretados com os restantes achados.

*Dimetilarginina simétrica.

† Para ver a evidência e uma lista completa de referências, visite idexx.com/sdma.

© 2017 IDEXX Laboratories, Inc. All rights reserved. • 09-61942-01
All ®/™ marks are owned by IDEXX Laboratories, Inc. or its affiliates in the United States and/or other countries. The IDEXX Privacy Policy is available at idexx.com.

IDEXX